

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Волокитина Екатерина Игоревна

**ПРИЧИНЫ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СВЕРХРАННИХ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель:
д.м.н. Курочка Марина Петровна**

**Ростов-на-Дону
2022**

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1 Классификация преждевременных родов	19
1.2 Факторы риска преждевременных родов	21
1.3 Диагностика преждевременных родов	26
1.4 Современные представления о механике родовой деятельности	31
1.5 Плацента – временный, но чрезвычайно важный орган.....	33
1.6 Роль молекул адгезии в период внутриутробного развития	43
1.7 Многообразие функций С-реактивного белка	44
ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК	47
2.1 Ретроспективный этап исследования	47
2.2 Проспективный этап исследования	54
ГЛАВА 3 СРАВНЕНИЕ ГРУПП РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	57
3.1 Особенности акушерско-гинекологического анамнеза	58
3.2 Экстрагенитальные заболевания.....	65
3.3 Особенности течения настоящей беременности	67
3.4 Сравнительная характеристика морфологических изменений в последе	74
3.5 Факторы риска спонтанных и индуцированных преждевременных родов.....	82
3.6 Модель прогнозирования сверхранных преждевременных родов	87
3.7 Исходы сверхранных преждевременных родов	90
ГЛАВА 4 ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	99
4.1 Прогнозирование сверхранных преждевременных родов	101
4.2 Морфологические особенности последов при сверхранных преждевременных родах	108
4.3 Иммуногистохимическое исследование последов.....	114
4.4 Клинические примеры	120

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	129
ВЫВОДЫ	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы преждевременных родов не вызывает сомнения у учёных всего мира прежде всего из-за существенного вклада в показатели перинатальной заболеваемости и смертности. По данным глобального отчёта ВОЗ «Born too soon» (2012), ежегодно в мире преждевременно рождается около 15 миллионов детей, 1 миллион в возрасте до 5 лет погибает за год от проблем со здоровьем, связанных с недоношенностью (Born Too Soon. The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization, 2012). Так в 2015г. до 5-летнего возраста в мире не дожили почти 6 миллионов детей, из них 1,055 миллиона умерли от осложнений преждевременных родов (Liu L. et al., 2016). Мертворождаемость при несвоевременных родах выше в 8-13 раз, чем при срочных (Радзинский В.Е., 2015; Керчелаева С. Б. и соавт., 2015). Частота преждевременных родов на Земле варьирует от 5 до 18% и не имеет тенденции к снижению в течение последних 20 лет (Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., 2013; Frey H.A., Klebanoff M.A., 2016).

Исход преждевременных родов в значительной мере обусловлен сроком беременности (Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., 2013; Савельева Г.М. и соавт., 2013). Ещё в 1974г. Всемирная Организация Здравоохранения предложила считать жизнеспособными детей с массой тела от 500г, родившихся в сроке от 22 недель (Карахалис Л.Ю., Селина Н.В., 2013). Российская Федерация перешла на новые критерии рождения, рекомендованные ВОЗ, с 1 января 2012г. (Приказ Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»). Наиболее неблагоприятный прогноз для новорождённых характерен для экстремально ранних (сверхранних) родов, то есть при прерывании беременности в сроке от 22 до 27 недель 6 дней (Посисеева Л.В. и соавт., 2015). Хотя удельный вес родов в этом сроке невелик – около 5% от общего количества преждевременных родов (Савельева Г.М. и соавт., 2013), но они заслуживают особого внимания ввиду значительного влияния на отдельную семью и общество в целом (Victora J.D. et al., 2018).

Срок беременности 22-24 недели считается пределом жизнеспособности, так называемой «серой зоной», летальность новорождённых достигает 70-90%, высока

частота инвалидности (Arnold С.С., Eichenwald E.С., 2015). Дети, рождённые в сроке до 26 недель беременности, по данным Гавриловой А.А., Парыгиной А.Н. (2018), погибают в течение первого месяца жизни в 90%. Существенно улучшаются результаты выхаживания после 26 недель, то есть при массе тела при рождении свыше 750г (Посисеева Л.В. и соавт., 2015). По данным Башмаковой Н.В. и соавт. (2013), летальность в группе новорождённых с массой тела 500-749г составила 54,8 %, при массе тела 750 - 999г - 11,5%. Кроме того, выживаемость недоношенных новорождённых находится в прямо пропорциональной зависимости от их постнатального возраста: наибольшее количество детей с экстремально низкой массой тела погибает в первую неделю жизни (Алексеенко Н. Ю., 2017). Основными причинами смерти глубоко недоношенных детей являются внутриутробные инфекции, сепсис, респираторный дистресс, внутричерепные кровоизлияния (ВЖК), некротизирующий энтероколит (НЭК), сердечная недостаточность и системная гипотензия, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (Лебедева О.В., 2015; Алексеенко Н. Ю., 2017).

Несмотря на то, что выживаемость детей с экстремально низкой массой тела увеличивается, остаётся множество нерешённых вопросов, связанных с качеством жизни этих детей (Щербатюк Е.С. и соавт., 2017). Даже при условии применения самых современных методов лечения не более 25% детей, родившихся до 28 недель, вырастают практически здоровыми (Гаврилова А.А., Парыгина А.Н., 2018). Ранними последствиями являются бронхолёгочная дисплазия, повышенная восприимчивость к вирусно-бактериальным инфекциям (Кривкина Н.Н. и соавт., 2013), повреждения центральной нервной системы (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, гидроцефалия), зрительного и слухового анализаторов (Клестова Е. О., Стронина С. Н., 2015; Щербатюк Е.С. и соавт., 2017). Эти патологические изменения лежат в основе таких инвалидизирующих заболеваний детей в отдалённый период, как детский церебральный паралич, эпилепсия, гидроцефалия, слепота, глухота. Задержка психомоторного, психоречевого развития, дефицит внимания, трудности в обучении приводят к нарушению социальной адаптации детей, родившихся с ЭНМТ (Радзинский В.Е., 2015). Частота инвалидности к 3 годам, по

данным Башмаковой Н.В. (2014), достигает 32%.

Нередко заболеваемость глубоко недоношенных новорождённых связывают не только с незрелостью и факторами риска, спровоцировавшими роды, но и с родовой травмой (Оразмурадов А. А. и соавт., 2013). В связи с этим широко обсуждается вопрос оптимального метода родоразрешения при сверхранных преждевременных родах. Существует мнение, что риск интранатальной травматизации в 7 раз выше при преждевременных, чем при срочных родах, поэтому методом выбора является кесарево сечение (Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., 2013; Карахалис Л.Ю., Селина Н.В., 2013; Савельева Г.М. и соавт., 2013), особенно при тазовом предлежании, задержке роста плода, аномалиях родовой деятельности. Частота абдоминального родоразрешения в мире при сроке беременности менее 28 недель составляет 53-66% (Карахалис Л.Ю., Селина Н.В., 2013). В то же время отсутствуют убедительные данные о достоверном влиянии метода родоразрешения на выживаемость и отдалённые исходы для детей с ЭНМТ (Гаврилова А.А., Парыгина А.Н., 2018; Alfirevic Z. et al., 2013). В нашей стране в соответствии с Клиническими рекомендациями и Национальным руководством выбор метода родоразрешения при сверхранных родах должен быть индивидуальным в соответствии с акушерской ситуацией и возможностями неонатальной службы (Клинические рекомендации (протокол) «Преждевременные роды», 2020; Савельева Г.М., Сухих Г. Т. и соавт., 2018).

Для сверхранных родов характерны также социально-экономические последствия. Наличие в семье ребёнка-инвалида является психологической нагрузкой для членов семьи, нередко это служит причиной отказа от рождения последующих детей, либо приводит к разводу супругов (Керчелаева С. Б. и соавт., 2017). Выхаживание новорождённого и его пожизненная реабилитация – дорогостоящие мероприятия. По этой причине в ряде экономически развитых стран мира реанимационную помощь новорождённым с ЭНМТ оказывают не с 22 недель: в США – с 23, в Норвегии – с 24, в Голландии, Канаде, Австралии - с 25, во Франции и Швейцарии – с 26 недель. В более ранние сроки (22-23 недели, в ряде стран – до 25 недель) новорождённым оказывают паллиативную помощь, в некоторых государствах

(Австралия, Швейцария, Франция) существует «зелёная зона»: 24-26 недель, когда реанимационная помощь возможна с учётом согласия родителей, состояния ребёнка и антенатальных факторов риска (Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., 2013). В нашей стране медицинская помощь новорождённым в полном объёме показана с 22 недельного срока.

Всё вышеизложенное послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Цель исследования: снижение перинатальных потерь путём совершенствования методов прогнозирования угрожающих сверхранным преждевременных родов.

Задачи исследования

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Расширить представления о материнских факторах риска сверхранных преждевременных родов на основании данных анамнеза;
2. Выявить наиболее характерный патоморфологический признак в послеперинатальном периоде при прерывании беременности в сроке от 22 до 27 недель 6 дней;
3. Определить иммуногистохимические критерии выраженности сосудистых компенсаторно-приспособительных реакций, используя определение экспрессии молекул адгезии (CD-31, CD-34) в плаценте при сверхранных преждевременных родах;
4. Обосновать и разработать для беременных группы риска прогностические критерии угрожающих сверхранным преждевременных родов;
5. Провести анализ исходов для детей, родившихся в сверхранные сроки, оценить пятилетнюю выживаемость и состояние их здоровья.

Научная новизна

Впервые был предложен комплексный метод прогнозирования развития спонтанных сверхранных преждевременных родов, включающий в себя определение индекса васкуляризации шейки матки и концентрации С-реактивного белка в периферической венозной крови беременной, определены пороговые значения указанных показателей, что подтверждается получением патента на изобретение

«Способ прогнозирования спонтанных сверхранных преждевременных родов». Пат. 2729942; опубл. 13.08.2020. Бюл. №23. – 6с. Заявка № 2019116495 от 28.05.2019.

Впервые изучено влияние метода родоразрешения при сверхранных преждевременных родах на состояние здоровья детей в возрасте 5 лет.

В результате проведенного исследования, впервые установлено, что неэффективность лечебных мероприятий при начавшихся сверхранных преждевременных родах обусловлена недостаточностью компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте. Это подтверждается низкой иммуноэкспрессией молекул адгезии CD-31, CD-34, которые участвуют в инвазии цитотрофобласта, васкуло- и ангиогенезе в плаценте.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в решении важной медико-социальной задачи — снижении перинатальной заболеваемости и смертности при сверхранных преждевременных родах. Результаты проведенных морфологических и иммуногистохимических исследований плацент позволили выявить непосредственную причину сверхранных преждевременных родов и бесперспективность для плода продолжения внутриутробного развития. Выявлен наиболее информативный симптом высокого риска прерывания беременности в сверхранные сроки, возникающий в сроки 16-18 недель беременности. Разработан комплексный метод прогнозирования сверхранных преждевременных родов, включающий определение С-реактивного белка в крови и индекса васкуляризации шейки матки. На основании изучения исходов сверхранных преждевременных родов и анализа 5-летней выживаемости детей после них, научно обоснован алгоритм действий при прогнозировании СПР, позволяющий снизить уровень постнатальной смертности и инвалидизации выживших детей.

Методология и методы исследования. Для реализации поставленных задач нами было проведено двухэтапное исследование, дизайн которого представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Первый этап работы – ретроспективный анализ. Он был выполнен на базе ГБУ «Перинатальный центр» Ростовской области. Было проанализировано 356 историй преждевременных родов и 26 историй срочных родов за 2011 г. Этот временной интервал был выбран неслучайно. Одной из задач, которую мы поставили, была оценка влияния метода родоразрешения на ближайшие и отдалённые результаты для новорождённых. Именно в 2011 году не существовало рекомендаций по ведению сверхранных родов (равно как и прерывание беременности до 28 недель родами не являлось), родоразрешение проводилось по общепринятым в акушерстве правилам. Всего в ретроспективном исследовании проанализировано 382 случая. Материалом для исследования послужила медицинская документация: личная книжка беременной женщины форма №113/у, история родов форма №096/у, патоморфологическое исследование последа форма №014-1/у, выполненное в ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро» (главный врач, к.м.н. Резникова Г.Л.).

Для проведения данного этапа работы были разработаны анкеты,

включающие сведения о месте проживания, возрасте женщины, группе крови, данные акушерско-гинекологического, общесоматического анамнеза, течения настоящей беременности и родов, результатах гистологического исследования последа.

В соответствии со сроком родоразрешения все пациентки ретроспективного этапа были разделены на 5 групп (таблица 1):

Таблица 1.

Группы исследования

Группы	Срок беременности на момент родов	n	%
1 группа	22-27,6	87	22,8
2 группа	28-30,6	30	7,9
3 группа	31-33,6	76	19,9
4 группа	34-36,6	163	42,7
5 группа	37-41	26	6,8
Всего	22-41	382	100,0

Критериями включения пациенток в 1-4 группу (356 женщин) были

- преждевременные роды;
- отсутствие у плода врождённых пороков развития.

Критерии включения в 5 группу ретроспективного этапа (26 женщин):

- роды в сроке от 37 до 41 недели;
- отсутствие тяжёлых акушерских осложнений и экстрагенитальных заболеваний в стадии суб- и декомпенсации;
- рождение здорового ребёнка.

На втором этапе было проведено проспективное исследование. В нём приняли участие 54 женщины, госпитализированные в учреждения 3 уровня в связи с угрозой сверхранних преждевременных родов.

Обследование всех пациенток включало в себя заполнение описанной выше анкеты, общеклинические и биохимические (включая определение уровня С-реактивного белка в периферической венозной крови женщины), акушерско-гинекологические, ультразвуковые методы исследования (в том числе определение индекса васкуляризации шейки матки). Набор материала осуществлялся в ГБУ РО «Перинатальный центр», МБУЗ «Городская больница №20 г. Ростова-на-Дону». Гистологический анализ последов был выполнен в патологоанатомическом отделении ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов

медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», г. Москва, (заведующий патологоанатомическим отделением ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., главный специалист по патологической анатомии ФМБА России Забозлаев Ф.Г.). Иммуногистохимическое исследование плацент проведено в гистологической лаборатории Европейского медицинского центра, г. Москва, (руководитель лаборатории – к.м.н., врач-патологоанатом Буланов Д.В.)

Критерии включения беременных в основную группу проспективного исследования:

- Срок беременности 22-27 недель 6 дней;
- Наличие признаков угрозы преждевременных родов, послужившие поводом для госпитализации (боли внизу живота, признаки маточной активности на токограмме).

Критерии исключения из исследования:

- Антенатальная гибель плода;
- ВПР у плода.

В процессе выполнения работы пациентки были разделены на группы – контрольную и основную:

1. контрольная группа (n = 20) – беременные, находившиеся на стационарном лечении по поводу угрозы сверхранных преждевременных родов, выписанные домой с сохранённой беременностью; в дальнейшем родившие в срок;
2. основная группа (n = 34) – пациентки, родившие в сверхранные сроки (22-27 недель 6 дней).

В последующем описанные выше группы проспективного исследования сравнивали по факторам риска, концентрации С-реактивного белка, длине шейки матки (по данным ультразвуковой цервикометрии), индексу васкуляризации шейки матки.

Всем пациенткам проспективного этапа исследования после подписания информированного согласия была проведена комплексная диагностическая программа. Состав её представлен в таблице 2.

Перечень диагностических мероприятий

Методы исследования	Количество обследованных
Анкетирование	54
Осмотр акушера-гинеколога	54
Общий анализ крови	54
Общий анализ мочи	54
Биохимический анализ крови с определением концентрации С-реактивного белка	54
Микроскопия отделяемого из влагалища и цервикального канала	54
Кардиотокография	54
Ультразвуковое исследование фето-плацентарного комплекса	54
Допплерометрия в маточных сосудах, артерии пуповины, среднемозговой артерии плода	54
Цервикометрия и определение индекса васкуляризации шейки матки	54
Патоморфологическое исследование последа	54
Иммуногистохимический анализ последа	54

Для определения концентрации СРБ производили забор 5 мл венозной крови из периферической вены при поступлении в стационар по поводу угрозы сверхранных преждевременных родов. Реакция проводилась с сывороткой крови пациентки методом иммунотурбидиметрии. Для выполнения реакции необходимо строгое соблюдение температурного режима – 37°C. Концентрацию СРБ определяют на фотометре с термостатируемой измерительной ячейкой и фильтром 540±20 нм. Нормальным значением для взрослых принят уровень <6 мг/л.

Ультразвуковое исследование всем пациенткам проводилось в день госпитализации на аппарате General Electric Voluson E8 (производитель GE Healthcare Austria GmbH) с использованием датчиков:

- RAB2-5-D объёмный конвексный датчик (1-4 МГц) для выполнения фетометрии, измерения индекса амниотической жидкости, доплерометрической регистрации маточно-плацентарного и плодового кровотока;

- RIC5-9-D внутриполостной объёмный конвексный датчик (4-9 МГц) для цервикометрии, определения индекса васкуляризации шейки матки.

УЗИ проводилось в соответствии с протоколом, форма которого утверждена Министерством Здравоохранения Ростовской области (Приказ №657 от 29.04.2014г. «О проведении пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода», приложение №2).

Цервикометрия была проведена всем пациенткам проспективного этапа, госпитализированным с явлениями угрозы сверхранных родов в соответствии с методикой, предложенной Фондом медицины плода. Датчик располагали в переднем своде, визуализировали шейку матки в сагиттальном сечении. Измеряли длину цервикального канала от V-образной области внутреннего зева до треугольной зоны, соответствующей наружному зеву.

Затем производили вычисление индекса васкуляризации в режиме энергетического картирования с трёхмерной реконструкцией. Индекс васкуляризации (VI) отражает процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объеме. Цветовое окно устанавливали на шейку матки, задавали минимальное значение скорости. Угол построения трёхмерного изображения составлял 360° . С помощью прикладной программы VOCAL (Virtual Organ Computeraided AnaLysis) выполняли обводку контура шейки матки, в результате чего автоматически осуществлялось определение объёма и индекса васкуляризации.

Во всех случаях сверхранных преждевременных родов, а также после срочных родов у пациенток контрольной группы производилось морфологическое исследование плаценты. После рождения последа его оценивали макроскопически: целостность, форма, размеры, наличие гематом, состояние плодных оболочек, цвет околоплодных вод. Все эти факты были внесены в анкету, затем переданы патоморфологу вместе с материалом для микроскопического исследования. Через всю толщину плаценты от хориальной до базальной пластинки вырезали 3 образца размерами $2,0 \times 2,0$ см: из центральной, парацентральной и периферической зон (с учетом вертикальной и горизонтальной морфологической вариабельности ворсинчатого дерева). Каждый кусочек маркировался нитью определённого цвета. Центром плаценты считается место отхождения пуповины.

Из оболочек вырезали фрагмент в виде ленты шириной около 1-1,5 см от края разрыва до плацентарного диска. Образец оболочки скручивали в ролик вокруг тонкой деревянной палочки. Также вырезали образец пуповины длиной около 1 см на расстоянии 8-10 см от плаценты. Указанные образцы фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, подвергали проводке в тканевом гистопротекторе

Microm STP 120 и заливали в парафиновую среду «Гистомикс» с использованием модульной системы заливки парафином Tissue Tek ®Тес 5. Срезы, полученные из парафиновых блоков, подвергали гистологическому исследованию в соответствии с общепринятыми правилами гистологической техники. Депарафинированные срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, заключали в среду BioMount.

Для проведения морфометрического исследования использовался аппаратно-программный комплекс Nis-Elements AR 4.12.00 на базе исследовательского микроскопа NICON 50s, снабженного цифровой камерой NICON DS-Fi 1.

Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые монтировали на высокоадгезивные стекла (Polysine Slides, «Menzel GmbH & Co KG»; Германия). В качестве первичных антител использовали моноклональные кроличьи антитела против anti-CD34 (QEnd/10) и anti-CD31 (SP38) (Ventana).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли на срезах толщиной 3-4 мкм с готовых парафиновых блоков содержащих исследуемые образцы ткани с использованием полимерно-протеиново-пероксидазного метода по стандартной методике с использованием системы визуализации и концентратов первичных мышечных антител (рисунок 2). Рабочие растворы в разведении 1:100 приготавливали из лиофилизированных концентратов предварительно разведенных в 100 мкл AntiBody Diluent. После депарафинизации и обезвоживания в целях блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывали 0,3% H_2O_2 в течение 20 мин, промывали в дистиллированной воде и с целью демаскировки антигенных детерминант подвергали температурной обработке в буферном растворе длительностью 20 мин в течение 30 мин при $t = 98\text{ }^\circ\text{C}$. После отмывания в буферном растворе 3 раза по 5 мин наносили рабочие разведения концентратов первичных антител. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 30 мин при комнатной температуре. После инкубации с первичными антителами срезы промывали в отмывочном буферном растворе, предварительно приготовленного из концентрата 3 раза по 5 мин, затем наносили систему детекции полимерно-протеинового-пероксидазного комплекса в течение 30 мин при комнатной температуре. Выявление антигенных

эпитопов осуществляли с помощью DAB. Исследование проводили с помощью иммуноштейнера VENTANA BenchMark ULTRA.

Оценку иммуногистохимической реакции с определением удельного объема капиллярной сети ворсинчатого дерева (Vi) производили при увеличении $\times 100$ с применением измерительной сетки Г.Г. Автандилова для цитогистостереометрических исследований, вычисляя вышеназванный объем, занимаемый CD31- и CD34-позитивными клетками (рисунок 2).

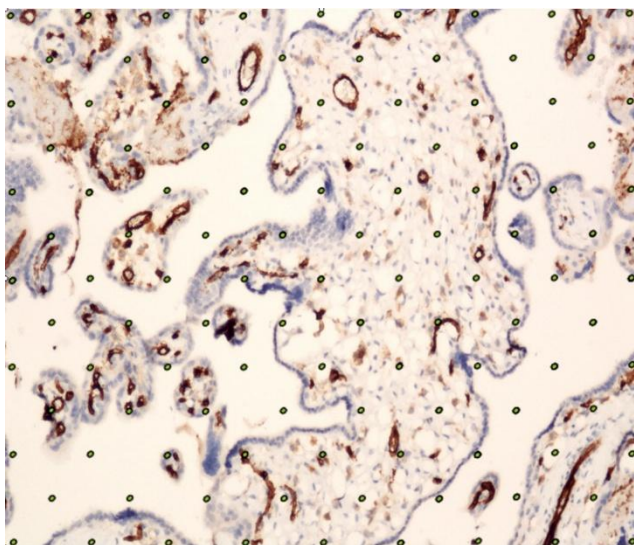


Рисунок 2. Подсчёт элементов с помощью сетки Автандилова Г.Г.

Для каждого случая обрабатывали по 10 полей зрения. Также определяли удельный объем стромального и эпителиального компонентов ворсинчатого дерева.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие угрозы прерывания беременности в сроке 16-18 недель достоверно повышает риск развития сверхранных преждевременных родов. Прогностическими критериями наступления спонтанных сверхранных преждевременных родов являются увеличение индекса васкуляризации шейки матки и высокий уровень С-реактивного белка в периферической венозной крови;

2. Предпосылками развития сверхранных преждевременных родов являются отсутствие или слабая выраженность компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте, что проявляется снижением экспрессии маркеров ангиогенеза CD-31, CD-34 при иммуногистохимическом анализе;

3. Отдалённые исходы для новорождённых при сверхранных

преждевременных родах не зависят от метода родоразрешения, а показатели заболеваемости и смертности находятся в прямой связи со сроком беременности. Пятилетняя выживаемость детей после СПР повышается при условии проведения своевременной профилактики РДС плода и родоразрешения в учреждениях 3-го уровня.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Результаты исследования занесены в базу данных с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Практическое проведение расчетов и теоретическая интерпретация результатов осуществлялись согласно руководству О.Ю. Ребровой (2006) а также Рекомендациям САМПЛ (2014).

В качестве меры центральной тенденции для непрерывных при нормальном распределении использовалось среднее (M), и стандартное отклонение SD в формате $M (SD)$, или среднее и 95% доверительный интервал среднего $M (95\% ДИ)$, в случае отклонения признаков от нормального распределения использовали медиану (Me) и значения квартилей $Q1$ и $Q3$ в формате $Me (Q1; Q3)$. При обработке данных оценивался характер распределения показателей согласно критерию Шапиро-Уилка. При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку использовался при нормальном распределении признака использовался дисперсионный анализ (ANOVA), при распределении отличном от нормального применялся ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису с последующими апостериорными сравнениями. В некоторых случаях проводилось попарные сравнения между группами, при этом проводился перерасчет уровня значимости согласно поправке Бонферрони. Значимость различий непрерывных показателей оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения бинарных данных использовались точный критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона. Использовался общепринятый уровень значимости: $p < 0,05$. Для характеристики связей признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции (r): $|r| \leq 0,25$ – слабая корреляция;

0,25$|r|>0,75$ – умеренная корреляция;

Практические рекомендации внедрены в работу поликлинического подразделения, отделения патологии беременности кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, подробно разбираются со студентами на семинарских занятиях.

Результаты научно-квалификационной работы использованы при подготовке лекционного материала на кафедре акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Основные положения данной диссертации неоднократно представлены на конференциях различного уровня:

- XVIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Москва, 2017);
- Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: Донские сезоны» (Ростов-на-Дону, 2017);
- 4 Итоговая научная сессия РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2017);
- IV Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018);
- 5 Итоговая научная сессия РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2018);
- Международная конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак (Крым), 2018);
- XI Региональный научно-образовательный Форум «Мать и Дитя» (Ярославль, 2018);
- XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Москва, 2018);

- XXVI Европейский Конгресс Перинатальной медицины (Санкт-Петербург, 2018);
- V Общероссийская конференция с международным участием "Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству" (Санкт-Петербург, 2019);
- XXIII Региональная образовательная школа РОАГ (Ростов-на-Дону, 2019);
- 2-ой Всемирный Конгресс Медицины матери, плода и новорождённого, (Лондон, 2019г.);
- 6 Итоговая научная сессия РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2019).

По результатам выполненных исследований опубликовано 17 печатных работ, из них 3 в журналах, рецензируемых ВАК, получен патент.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из введения, 5-ти глав, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 251 источник, из них 115 отечественных и 136 иностранных. Работа содержит 57 таблиц и 58 рисунков.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Преждевременные роды существовали всегда, но отношение человечества к недоношенным существенно изменялось на протяжении столетий. В Древней Спарте слабых и больных новорождённых сбрасывали со скалы в пропасть. У славян на Руси существовал обычай помещать детей, родившихся раньше срока, в печь для «перепекания», то есть создавались условия для выхаживания путём создания особого температурного режима. В подобных условиях (на опаре дрожжевого теста) провёл первые дни жизни будущий великий полководец Александр Васильевич Суворов. В средние века в Европе прообразом кювеза выступали меховая рукавица – так выходили Исаака Ньютона, чан с ветошью – для Леонардо да Винчи. С течением времени отношение к недоношенным становилось всё более гуманным, происходило совершенствование методов выхаживания. Неонатология как самостоятельная наука выделилась из педиатрии только в конце XIX – начале XX вв. С 60-х годов XX века в связи с появлением аппаратуры для респираторной поддержки продолжается её бурное развитие. Но, не смотря на успехи неонатологии, последствия преждевременных родов остаются серьёзной проблемой для общества, по-прежнему актуальны вопросы их предотвращения. Именно поэтому преждевременные роды продолжают быть острой темой для акушеров-гинекологов всего мира.

1.1 Классификация преждевременных родов

Преждевременные роды – гетерогенная группа заболеваний, отличающихся по сроку, механизму наступления, а, значит, и по клинической картине и последствиям для матери и новорождённого. Единой общепризнанной классификации не существует.

В зависимости от срока беременности на момент родов имеется две классификации: Всемирной организации здравоохранения и предложенная ФГБУ «НЦА-ГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. В соответствии с классификацией ВОЗ все преждевременные роды делятся на:

- Экстремально ранние преждевременные роды (менее 28 недель);
- Очень ранние преждевременные роды (28-31 неделя 6 дней);
- Ранние и поздние преждевременные роды (32-36 недель 6 дней).

ФГБУ «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России была предложена несколько иная классификация с учётом срока беременности, а также массы новорождённого и возможного перинатального прогноза:

- Сверххранние преждевременные роды (22-27 недель 6 дней), при этом новорождённые имеют экстремально низкую массу тела (500-1000г), перинатальный прогноз часто неблагоприятный, частота составляет 5-7% от общего количества преждевременных родов;

- Ранние преждевременные роды (28-30 недель 6 дней), масса новорождённых очень низкая (1000-1500г), но прогноз более благоприятный в сравнении с предыдущей группой, частота – около 15% от всех преждевременных родов;

- Преждевременные роды (31-33 недели 6 дней), дети с низкой массой тела (1500-2000г), составляют примерно 20% всех преждевременных родов;

- Поздние преждевременные роды (34-36 недель 6 дней), прогноз для новорождённых, как правило, благоприятный; это наиболее многочисленная группа – 60-70% от общего число преждевременных родов.

В зависимости от механизма наступления все досрочные родоразрешения делят на:

- Спонтанные, то есть развившиеся без медицинского вмешательства (60-70%); они, в свою очередь, могут начинаться

1. с регулярной родовой деятельности на фоне целого плодного пузыря (60-70%);

2. с преждевременного излития околоплодных вод (30-40%);

- Индуцированные, то есть спровоцированные по медицинским показаниям (30-40%). Медицинские показания могут быть связаны с состоянием матери или плода.

1. Родоразрешение проводят, если пролонгирование беременности ухудшит состояние здоровья женщины или в случае угрозы её жизни. Показания

устанавливает врач акушер-гинеколог совместно с профильным специалистом, а также руководителем медицинского учреждения.

2. Медицинские показания для досрочного родоразрешения со стороны плода возникают при экстремальных состояниях, способных вызвать его смерть, или антенатальной гибели плода, наличии врождённых пороков развития с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья ребёнка.

По клинической картине выделяют угрожающие и начавшиеся преждевременные роды. Граница между этими состояниями не всегда чёткая, ориентиром служит динамика со стороны шейки матки.

В соответствии с Международной Классификацией болезней X пересмотра преждевременным родам соответствуют рубрики:

- О 60 – преждевременные роды;
- О 42 – преждевременный разрыв плодных оболочек (включая, О 42.0 – начало родов в последующие 24 часа; О 42.1 – начало родов после 24-часового безводного периода; О 42.2 – задержка родов, связанная с проводимой терапией; О 42.9 – неуточнённый).

1.2 Факторы риска преждевременных родов

Преждевременные роды относят к «большим акушерским синдромам», следовательно, для них характерна полиэтиологичность (Носенко Е.Н., Жук С.И. и соавт., 2017). Все факторы риска подразделяются на материнские, плодовые и сочетанные. Группа материнских причин самая многочисленная, включает в себя медицинские и социально-демографические факторы риска.

Группа медицинских причин содержит анамнестические факторы риска, прежде всего к ним относятся преждевременные роды в прошлом, поздние самопроизвольные аборты у данной пациентки, а также семейный анамнез преждевременных родов. По данным литературы, именно преждевременные роды в анамнезе являются наиболее мощным фактором риска (Ходжаева З.С., Федотовская О.И. и соавт., 2014; Семенов Ю.А., Чулков В.С. и соавт., 2015; Koullali B., Oudijk M.A. et al., 2016).

Кроме того, короткий интергенетический интервал может способствовать

преждевременным родам (Пустотина О.А., 2017; Schummers L., Hutcheon J.A. et al., 2018). Оптимальным считается промежуток между последовательными родами – 24+9 месяцев (Пустотина О.А., 2017).

К факторам риска преждевременных родов, причём как спонтанных, так и индуцированных, стоит отнести осложнения предыдущей беременности в виде преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, задержки роста плода (Ваег R.J., Berghella V. et al., 2018).

Анамнестическим фактором риска недонашивания беременности является возраст матери моложе 18 и старше 34 лет (Савельева Г. М., Сухих Г. Т. и соавт., 2018). В то же время повторнородящие имеют более высокий риск преждевременных родов, чем нерожавшие, вне зависимости от возраста (Kozuki H., Lee A.C. et al., 2013; Доброхотова Ю.Э., Козлов П.В. и соавт., 2016).

Из анамнестических факторов риска всё большее распространение получают операции на шейке матки, к ним относятся конизация (хирургическая или с применением различного вида энергий) и ампутация (Серов В. Н., Сухих Г. Т., 2015). Действие данного фактора связано с укорочением шейки матки, а также нарушением иммунологических механизмов защиты от восходящего инфицирования.

Выскабливание стенок полости матки также относится к факторам риска невынашивания беременности. Во-первых, из-за травмирования эндометрия возможно формирование внутриматочных синехий и рубцов (Попов А.А., Мананникова Т.Н. и соавт., 2017), во-вторых, из-за возможности развития вторичной истмико-цервикальной недостаточности (Савельева Г. М., Сухих Г. Т., и соавт., 2018).

Истмико-цервикальная недостаточность, то есть несостоятельность запирающей функции шейки матки, может носить как первичный, так и вторичный характер. Первичная истмико-цервикальная недостаточность связана с дисплазией соединительной ткани, дисбалансом гормонов (прогестероновая недостаточность, гиперэстрогения, гиперандрогения) (Доброхотова Ю.Э., Козлов П.В., и соавт., 2016), аномалиями развития матки (Mastrolia S.A., Baumfeld Y. et al., 2017). Вторичная ИЦН (органическая, травматическая) формируется в результате повреждения шейки матки при родах крупным плодом, стремительных родах, разрывах

шейки матки в родах, искусственном прерывании беременности, операциях на шейке матки. (Доброхотова Ю.Э., Козлов П.В. и соавт., 2016)

Свою роль в досрочном прерывании беременности могут сыграть аномалии развития матки – двурогая, однорогая, седловидная матки, матка с перегородкой или рудиментарным рогом, полное удвоение матки (Vaz S.A., Dotters-Katz S.K. et al., 2018). Механизм влияния данных факторов на преждевременные роды связан со сниженной способностью аномальной матки к растяжению, которое увеличивается по мере роста плода, а также с первичной истмико-цервикальной недостаточностью (Mastrolia S.A., Baumfeld Y. et al., 2017). Сходный механизм досрочного прерывания беременности наблюдается при опухолях матки – миоме (Савельева Г. М., Сухих Г. Т. и соавт., 2018), узловой форме аденомиоза (Yamaguchi A. et al., 2019).

Дискутабельным является влияние тромбофилий на вынашивание беременности. Наибольшее значение имеют мутация Лейдена (V фактора - проакцелерина), гена протромбина (II фактора), дефицит антитромбина III, протеинов C и S. Реализация эффектов указанных генетических аномалий связана с недостаточной глубиной имплантации, неполноценной плацентацией и, как следствие, нарушением кровообращения в системе «мать-плацента-плод» (Волкова А.С. и соавт., 2014).

Кроме анамнестических большую группу материнских факторов риска составляют обстоятельства, возникшие в данную беременность. Наиболее обсуждаемым в литературе является инфекционный фактор (Сидельникова В.М., 2005; Айламазян Э.К., 2016; Савельева Г. М., Сухих Г. Т. и соавт., 2018). Причём преждевременные роды могут возникать как под действием цервико-вагинальной инфекции, так и при наличии общего инфекционного заболевания.

Для урогенитальной инфекции возможны восходящий (наиболее частый) и гематогенный пути распространения (Лазарева Г. А., Ведощенко Т. В., 2013). Инфекционный агент может быть представлен вирусом, бактерией, грибами или простейшим микроорганизмом. Вирусы и бактерии, поражающие генитальный тракт, подразделяются на абсолютные патогены и условно-патогенные микроорганизмы. К вирусам с абсолютно патогенными свойствами в половых путях относится вирус

простого герпеса, вирусы папилломы человека, к бактериям - *Ch. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *Str. agalactiae*. К условно-патогенным микроорганизмам, выявляемым в генитальном тракте, принадлежат цитомегаловирус, *E. coli*, *E. faecalis* и другая фекально-оральная флора, лептотрикс, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и другие микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом. Простейшее – *T.vaginalis*, которое может быть обнаружено во влагалищной микрофлоре, является абсолютным патогеном. Грибы, выявляемые во влагалище, могут быть абсолютно (*Actynomyces*) или условно (*Candida*) патогенными. Но по данным литературы, моноинфекция встречается редко (не более 10% случаев), чаще имеет значение микст-инфекция в виде вирусно-бактериальных или бактериально-микотических ассоциаций (Милованов А.П., Серова О.Ф., 2011).

Общее инфекционное заболевание также можно рассматривать в качестве фактора риска преждевременных родов. К ним относятся острые респираторные инфекции, коклюш, вирусные и бактериальные пневмонии, менингит, сепсис.

Существенную роль в досрочном родоразрешении (как спонтанном, так и индуцированном) играют экстрагенитальные заболевания женщины (Клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды», 2014). Наиболее часто своё влияние оказывают хроническая артериальная гипертензия, врождённые и приобретённые пороки сердца, сахарный диабет, заболевания почек (обструктивный и необструктивный пиелонефрит, гломерулонефрит), гипертиреоз, болезни пародонта, анемии (Rahmati S. et al., 2018; Daalderop L.A. et al., 2018).

Отклонения индекса массы тела, как в сторону дефицита, так и профицита веса, также представляют собой фактор риска преждевременных родов (Shaw Gary M., Wise Paul H. et al., 2014; Neggers Y.H., 2015).

К преждевременным родам могут привести травмы, оперативные вмешательства во время беременности, особенно на органах брюшной полости (Клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды», 2014).

Кроме медицинских факторов вклад в развитие преждевременных родов вносят и социально-демографические. Прежде всего стресс матери, рассматривается психоцитокинный механизм прерывания беременности (Доброхотова Ю.Э.,

Козлов П.В. и соавт., 2016; Lilliecreutz C., Larén J. et al., 2016).

К факторам риска преждевременных родов также относят низкий социально-экономический статус матери (Савельева Г. М., Сухих Г. Т. и соавт., 2018; Torchin H., Ancel P.-Y., 2016), наличие профессиональных вредностей – тяжёлый физический труд, воздействие химических, радиоактивных веществ (Савельева Г. М., Сухих Г. Т. и соавт., 2018; Ferguson K.K., Chin H.V., 2017).

Но не только особенности анамнеза и заболевания матери способствуют преждевременным родам. Особую группу факторов риска составляют плодовые причины, к ним относятся хромосомные аномалии (нарушение числа и структуры хромосом) и генетические нарушения, а также врождённые пороки развития (Baer R.J., Chambers C.D. et al., 2018).

Третья группа факторов риска преждевременных родов включает в себя сочетанные причины. В первую очередь, это осложнения беременности в виде плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременной отслойки нормально расположенной и предлежащей плаценты (Torchin H., Ancel P.-Y., 2016; Jiang M., Mishu M.M. et al., 2018). Они нередко приводят к преждевременным родам, главным образом, индуцированным.

Перерастяжение матки за счёт многоводия, макросомии, при многоплодной беременности способствует преждевременному прерыванию беременности (Савельева Г. М., Сухих Г. Т. и соавт., 2018).

К факторам риска преждевременных родов также относят применение вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпорального оплодотворения (Kamath M.S., Antonisamy V. et al., 2017).

Ятрогенными факторами риска являются амниоцентез, кордоцентез за счёт возможности ранения плода, инфицирования околоплодных вод, отслойки плаценты. Поэтому показания к выполнению данных манипуляций должны быть строго обоснованы.

Однако, несмотря на большое количество описанных выше факторов риска, по крайней мере, 40% преждевременных родов происходят по невыясненным

причинам (Гаврилова А.А., Парыгина А.Н., 2018).

1.3 Диагностика преждевременных родов

Диагностика угрожающих и в ряде случаев начавшихся преждевременных родов представляет собой непростую задачу. Решение, которой необходимо, во-первых, с медицинской точки зрения, чтобы установить нуждается ли женщина в медикаментозной терапии и маршрутизации в учреждение более высокого уровня. Во-вторых, с экономической точки зрения, так как необоснованная госпитализация наносит ущерб как отдельному лечебному учреждению, так и системе здравоохранения в целом. (Ахметгалиев А.Р., Фаткуллин И.Ф. и соавт., 2017)

Традиционно диагностика угрожающих преждевременных родов основывалась на жалобах пациентки (боли внизу живота и в пояснице), повышения тонуса матки, выявляемого пальпаторно и при кардиотокографии, данных вагинального осмотра (изменение характеристик шейки матки и расположения предлежащей части) (Савельева Г. М., Сухих Г. Т. и соавт., 2018). Но указанные признаки отличаются выраженной субъективностью и, как следствие, низкой достоверностью результатов.

В первую очередь необходимо сформировать группы риска по развитию преждевременных родов с учётом факторов риска, так как именно эти пациентки нуждаются в доклинической диагностике.

Распространённым методом, позволяющим выявить женщин с риском развития преждевременных родов ещё на доклиническом этапе, является трансвагинальная цервикометрия (O'Hara S. et al., 2015). Причём исследование должно проводиться с соблюдением ряда правил, обеспечивающих воспроизводимость метода: положение пациентки на спине с опорожнённым мочевым пузырём, датчик располагается в переднем своде без давления на шейку матки таким образом, что цервикальный канал лоцируется на всём протяжении, передняя и задняя губа при этом имеют одинаковую длину. Измеряют длину сомкнутой части шейки матки, при наличии дилатации внутреннего зева, оценивают её форму. По данным Фонда медицины плода, пороговым значением длины шейки матки, после которого риск преждевременных родов значительно повышается, является 25 мм. При укорочении

шейки до 15 мм при одноплодной беременности, до 25 мм при многоплодной можно говорить об экспоненциальном росте угрозы преждевременных родов, такие пациентки нуждаются в госпитализации. Измерение длины шейки матки у всех беременных входит в протокол второго скрининга. Что касается женщин высокой группы риска, то трансвагинальная цервикометрия должна проводиться каждые 2 недели с 14 по 24 неделю беременности. Значимым ультразвуковым фактором риска в сочетании с укорочением шейки матки является воронкообразное расширение внутреннего зева (Tsikouras P. et al., 2018). Это объясняется тем фактом, что за счёт дилатации внутреннего зева цервикальный канал укорачивается. По этой причине «короткая» шейка матки без воронкообразного расширения не может рассматриваться как признак угрозы преждевременных родов. Следует помнить, что длина шейки матки зависит от врождённых особенностей женщины, наличия в анамнезе операций на шейке. Поэтому ультразвуковая цервикометрия должна сопровождаться объективным бимануальным исследованием длины и консистенции шейки матки. Это необходимо для дифференциальной диагностики угрозы преждевременных родов и конституционально «короткой» шейки матки, оценки состоятельности оперированной шейки матки, а также для своевременного обнаружения истмико-цервикальной недостаточности, для которой характерно прежде всего размягчение, а уже в последующем - укорочение. Таким образом, ультразвуковая цервикометрия наряду с доступностью и возможностью динамического наблюдения имеет и недостатки – у женщин, не относящихся к группе высокого риска, прогностическая значимость невысока.

Поскольку трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия не даёт исчерпывающих ответов, продолжается поиск оптимального метода диагностики. В качестве такового предлагается применение эластографии шейки матки трансвагинальным доступом. Этот метод объединяет достоинства ультразвуковой цервикометрии и дополняет её оценкой консистенции шейки матки. Однако и здесь есть недостатки: высокая стоимость оборудования и недостаточная апробация. Кроме того, есть определённые трудности в оценке шейки матки при истинной истмико-цервикальной недостаточности (Swiatkowska-Freund M., Preis K., 2017)

Ещё в 90-е годы XX века Воскресенский С.Л. отмечал, что признаками подготовки шейки матки к родам, по данным УЗИ, являются мелкие жидкостные и линейные гиперэхогенные включения, то есть происходит расширение сосудистой сети. Это послужило поводом для определения индекса васкуляризации шейки матки, как показателя «созревания». В работе Яннаевой Н.С. (2010) данный показатель используется для прогнозирования срочных родов и аномалий родовой деятельности. Данные, свидетельствующие о возможности применения метода при преждевременных родах, отсутствуют.

Ультразвуковая диагностика состояния шейки матки имеет высокую прогностическую ценность только в группах высокого риска по развитию преждевременных родов, поэтому поиски универсального доклинического маркера продолжаются (Son M., Miller E.S., 2017). Было предложено несколько биохимических тестов: определение во влагалищном секрете фетального фибронектина, фосфорилированной формы протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 (фПСИФР-1), плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1). Все указанные выше тесты имеют общее противопоказание к применению – преждевременный разрыв плодных оболочек, поэтому перед проведением любого из них необходимо проведение исследования на подтекание околоплодных вод.

Фетальный фибронектин представляет собой высокомолекулярный гликопротеин (45 кДа), который вырабатывается цитотрофобластом, служит для скрепления амниотической и децидуальной оболочек. В норме в сроках беременности от 22 до 35 недель в цервико-вагинальном секрете не определяется, в то же время фибронектин – обычный компонент сыворотки крови. Под действием матриксных металлопротеиназ происходит разрушение внеклеточного матрикса и появление фетального фибронектина в цервикальном канале. Концентрация > 60 нг/мл является пороговым значением. Данный тест имеет высокую ценность отрицательного прогностического результата (достигает 99%, по данным Bruijn M.M., Vis J.Y. et al., 2016). Но имеется и ряд ограничений к использованию: кровянистые выделения, присутствие в пробе других биологических жидкостей (моча, сперма, околоплодные воды), предшествующее пальцевое исследование, половой контакт.

Фосфорилированная форма протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 (фПСИФР-1) продуцируется децидуальными клетками (25,3 кДа), поэтому появляется в цервикальном содержимом при отслоении децидуальной оболочки от амниотической. Кроме того, нефосфорилированные и фосфорилированные формы ПСИФР-1 содержатся в околоплодных водах, сыворотке крови человека, что обуславливает ограничение применения теста при наличии кровянистых выделений, преждевременном разрыве плодных оболочек. В то же время тест не теряет своей значимости в присутствии спермы и мочи. В основе методики лежит метод иммунохроматографии. Пороговым значением является концентрация фПСИФР-1 10мкг/л – оценивается как слабо положительный, при 30 мкг/л тест становится явно положительным. Прогностическая значимость отрицательного результата высока – около 90% (Varley-Campbell J., Mújica-Mota R. et al., 2019). Данный тест проводится только *in vitro* с участием квалифицированного медицинского персонала, результат оценивается через 5 минут. Как было указано выше, нефосфорилированный ПСИФР-1 в норме отсутствует во влагалищном содержимом, но его концентрация высока в околоплодных водах и сыворотке крови, поэтому его обнаружение в вагинальном секрете используется в качестве теста на подтекание вод. Однако, он имеет свои недостатки: не информативен при кровотечении, для его проведения необходимы гинекологические зеркала, если разрыв плодных оболочек произошёл более 12 часов назад, и на момент проведения теста околоплодные воды не текут, то может давать ложноотрицательные результаты за счёт разрушения ПСИФР-1 протеазами.

Плацентарный альфа-1-микроглобулин (ПАМГ-1) – низкомолекулярный белок (20 кДа), который вырабатывается амниотической, ворсинчатой и децидуальной частями плаценты. Основная физиологическая роль данного соединения при беременности – регуляция инвазии трофобласта и роста плода. ПАМГ-1 в высоких концентрациях присутствует в околоплодных водах и практически отсутствует в шейечно-влагалищном секрете. Его появление в отделяемом влагалища обусловлено транссудацией через поры амниотической оболочки при маточных сокращениях или при повышении проницаемости амниона за счёт воспалительного

процесса. Пороговое значение концентрации ПАМГ-1 в тесте - 4 нг/мл. Данный тест может применяться с 20 до 37 недель беременности, сразу после влагалищного осмотра, для его выполнения не требуются гинекологические зеркала и специальная подготовка персонала. А главное, он имеет высокую прогностическую значимость как положительного, так и отрицательного результатов: по данным Nikolova et al. (2017), для положительного теста прогностическая значимость – 60%, для отрицательного – 98%; по данным Lou et al. (2016), 100% и 100% соответственно. Ограничением к применению служит обильное кровотечение. По мнению G.C. Di Renzo, данный тест является лучшим предиктором преждевременных родов и может использоваться в качестве монометода. Однако в нашей стране он не зарегистрирован. В отличие от теста на обнаружение ПАМГ-1 при подозрении на подтекание околоплодных вод. Тест на выявление во влагалищном отделяемом ПАМГ-1 может использоваться без применения влагалищных зеркал, даже самой пациенткой. Информативен в широком диапазоне сроков беременности: от 11 до 42 недель, даже при кровотечении. Достоверность метода приравнивается к достоверности амниоцентеза (Арушанова А.Г., Меджидова М.К. и соавт., 2016).

Самым простым и дешёвым тестом для определения родового излития вод является Амниотест. Он основан на изменении pH среды влагалища при разрыве плодного пузыря: в норме во влагалище кислая среда, при подтекании вод она щелачивается, что и приводит к изменению окраски нитразина жёлтого. Данный тест не информативен при вагинитах, вагинозах, а также при вагинальном применении лекарственных средств. Большой информативностью при подозрении на преждевременный разрыв плодных оболочек обладают описанные выше методики выявления нефосфорилированной формы ПСИФР-1 и ПАМГ-1 в отделяемом из влагалища.

Кроме описанных выше тест-систем, имеющих коммерческое применение, проводились исследования, в которых в качестве биохимического маркера преждевременных родов предлагались ИЛ-6 (определение в цервикальном секрете и сыворотке крови) (Красный А.М., Кан Н.Е. и соавт., 2019), эстриол, прогестерон, миоглобин. Так Коваленко А.Е. и соавт. (2013) пришли к выводу, что концентрация

ИЛ-6 в цервикальном секрете ниже 66,7 пг/мл позволяет выделить женщин с низким риском преждевременных родов. Щербаков В.И. и соавт. (2017), исследуя уровень ИЛ-6 в сыворотке крови беременных, обнаружили, что его уровень повышается при срочных родах, но не изменяется при угрозе преждевременных. По поводу концентраций эстриола и прогестерона в слюне в литературе обнаруживаются противоположные мнения. Так в работе Lachelin и соавт. (2009) выявлены статистически достоверные отличия в концентрации прогестерона в слюне женщин с преждевременными и срочными родами, Коваленко А.Е. и соавт. (2013) эти данные не подтверждают, как и различие в концентрации эстриола. Погорелова Т. Н. и соавт. (2016) исследовали протеомный спектр сыворотки крови и выявили отличия в экспрессии белка у женщин с преждевременными родами. Однако все эти маркеры не получили широкого распространения.

В настоящее время продолжается поиск универсального, доступного, воспроизводимого метода, позволяющего прогнозировать преждевременные роды как на доклиническом этапе, так и при появлении признаков угрозы преждевременных родов.

С целью поиска данного метода обратимся к механизмам маточного сокращения.

1.4 Современные представления о механике родовой деятельности

Факторы риска преждевременных родов чрезвычайно разнообразны, но их действие, в конечном итоге, сводится к одному – развитию регулярной родовой деятельности. В основе маточного сокращения как при преждевременных, так и при срочных родах лежат единые механизмы. Попытки познать физиологию рожавшей матки появились с развитием акушерской науки.

Ещё в 80-е годы XX столетия отечественным учёным Савицким Г.А. было дано морфологически подкреплённое объяснение механизма родовой схватки человека. Данная концепция основана на происходящей во время беременности морфофункциональной перестройке матки. В первую очередь, происходит денервация миоцитов, то есть регуляция маточного сокращения носит гуморальный характер. Во-вторых, в течение беременности идёт формирование особой сосудистой сети,

особенно её венозной части, в теле, нижнем сегменте и в шейке матки. Этот факт подтверждён работой отечественного патоморфолога Забозлаева Ф.Г., он охарактеризовал эти изменения как «лакунарную трансформацию разделительного венозного синуса и нижнего сегмента», «кавернозноподобную трансформацию шейки матки». В третью очередь, происходит деградация соединительнотканной основы шейки матки, что способствует изменению её упругих свойств. Кроме того, в течение всей беременности происходит гипертрофия гладкомышечных клеток миометрия дна и тела матки. Таким образом, по морфофункциональному признаку Савицкий Г.А. и Савицкий А.Г. выделяют в рожавшей матке человека три отдела: шейку матки, нижний сегмент и тело. Шейка матки представляет собой соединительнотканное образование, основа её каркаса – пучки коллагеновых волокон, упорядоченных и скреплённых эластическими волокнами. В области внутреннего зева волокна коллагена расположены циркулярно, в наружных отделах – продольно. Межуточное вещество соединительной ткани шейки матки содержит также гладкие миоциты, но они расположены беспорядочно, не образуя волокна, способные к сокращению. При деградации коллагеновых и эластиновых волокон под действием протеаз происходит изменение упругих свойств шейки матки. Но не только этот процесс способствует деформации шейки матки. Важная роль принадлежит сосудистой системе. Кроме обычной артериовенозной сосудистой сети, обеспечивающей трофические потребности органа, в течение беременности происходит формирование сети синусоидальных венозных лакун, анастомозирующих между собой и с сосудистой сетью нижнего сегмента, в ней обнаруживаются артериолярно-венозные шунты. Данная система начинает функционировать в первом периоде родов. При силовом заполнении венозных лакун кровью по градиенту давления жидкая часть переходит в околососудистое пространство, вызывая «переобводнение» ткани шейки матки, что, в свою очередь, усиливает процесс деградации соединительнотканых волокон. Кроме того, при увеличении внутрисосудистого давления, лакуны давят на ставшую податливой шейку матки, способствуя её дилатации. Что касается нижнего маточного сегмента, то Савицкие Г.А. и А.Г., а также Забозлаев Ф.Г. обращают внимание на активное участие в родовой схватке также за счёт

лакунарной трансформации венозной сосудистой сети, причём подчёркивают отсутствие принципиальных отличий в строении передней и задней стенок. Тело матки состоит из наружного и внутреннего мышечных слоёв. Каждый из которых включает косопродольно и косопоперечно расположенные пучки мышечных волокон со спиральным ходом. Миоциты мышечных пучков представляют собой «силовой» миометрий, элементы которого подвергаются гипертрофии на протяжении всей беременности, способность к гиперплазии и дедифференцировке отсутствует. В противоположность им миоциты, расположенные вокруг маточных сосудов, сохраняют способность к пролиферации, в норме принимая участие в неоангиогенезе, при патологических состояниях – в формировании миомы матки. Между мышечными слоями матки располагается слой лакунарно трансформированных венозных сосудов – «разделительный венозный синус» (Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., 2011). Эти сосуды не имеют собственной мышечной оболочки, а местами и эндотелиального покрова, они проходят между пучками гладкомышечных волокон наружного и внутреннего слоёв матки. При сокращении миометрия регулируется кровенаполнение венозных синусов. Кроме того, лакуны разделительного синуса анастомозируют с подобной венозной сетью нижнего сегмента, в них впадают вены, дренирующие интервилллёзное пространство. Таким образом, при сокращении силового миометрия происходит сброс крови в разделительный венозный синус, оттуда кровь поступает в лакунарную систему нижнего сегмента и шейки матки, деформируя их, способствуя дилатации. То есть именно венозная сосудистая система способствует конвертации энергии напряжения во внешнюю работу – раскрытие шейки матки и продвижение плода.

1.5 Плацента – временный, но чрезвычайно важный орган

Организм матери находится в постоянном взаимодействии с развивающимся плодом. Посредником между ними является плацента.

Плацента представляет собой провизорный орган, обеспечивающий вынашивание и рождение жизнеспособного плода. Этот орган растёт и развивается, его строение претерпевает существенные изменения на протяжении всей беременности. Уникальность плаценты ещё и в том, что это денервированный орган, не

имеющий лимфатической системы, но объединяющий две системы кровообращения: материнскую и плодовую. Функции плаценты разнообразны:

- Газообмен между материнским и плодовым организмами;
- Транспортная функция: доставка питательных и минеральных веществ путём диффузии и активного транспорта;
- Синтез белка, стероидных и полипептидных гормонов;
- Выведение продуктов обмена;
- Депонирование биологически активных веществ и токсинов;
- Регуляция процессов свёртывания крови и фибринолиза;
- Защитная и иммунологическая.

Таким образом, строение плаценты, как макро-, так и микроскопическое в значительной мере влияет на течение беременности и её исход. Не даром А.И. Брусиловский назвал плаценту «визитной карточкой плода».

Первые попытки изучения последа с целью прогнозирования состояния новорождённого относятся к временам Древнего Египта – имеются записи с подробным описанием плаценты наследника фараона Аменхотепа. В последующем исследование плаценты ограничивалось макроскопическим описанием её формы и размера. Новый этап в изучении этого уникального органа начался в период микроскопии. Впервые гистология плаценты была описана в конце XIX века. С этого времени исследованием плаценты и её оболочек занимались отечественные и зарубежные учёные: подробное описание особенностей строения последа в разные сроки беременности дано Benirschke К., Kaufmann Р., Fox Н., Говорка Э., Боковой К.С., Миловановым А.П.

В соответствии с современными представлениями плацента человека начинает формироваться с 6-8 дня после зачатия, когда происходит имплантация бластоцисты – наружный слой клеток бластоцисты даёт начало трофобласту, который инфильтрирует эпителий эндометрия, достигая соединительнотканной стромы. Трофобласт дифференцируется на два листка: наружный – многоядерный синцитиотрофобласт и внутренний – крупноклеточный цитотрофобласт. В дальнейшем синцитиотрофобласт теряет способность делиться и выполняет транспортную

функцию, размножение происходит за счёт клеток цитотрофобласта.

На 10-13 день после зачатия в трофобластической массе формируются щели и лакуны – предшественники межворсинчатого пространства, а на 13-14 день формируются первичные ворсинки, состоящие из колонок синцитиотрофобласта.

На 15-18 день появляются вторичные ворсинки, когда в проксимальные отделы первичных вырастает экстраэмбриональная мезенхима.

На 19-21 дни после зачатия происходит васкуляризация вторичных ворсинок с превращением их в третичные. По данным Э. Геворка, Е.П. Калашниковой, васкуляризация органа происходит не одновременно и завершается к 8-10 неделе беременности. В дальнейшем идёт рост и дальнейшая дифференцировка клеточных структур.

Третичные ворсины состоят из тела ворсины и покрывающего её синцитиотрофобласта. Строма ворсины состоит из волокнистой соединительной ткани, а также содержит макрофаги – клетки Гофбауэра-Кашенко. Под слоем синцитиотрофобласта обнаруживается однослойный цитотрофобласт – слой Лангханса, выполняющий камбиальную функцию по отношению к синцитию и строме. Со второго месяца эмбрионального развития слой Лангханса постепенно начинает исчезать, сохраняясь в доношенном сроке только в 1/5 ворсин. При ряде патологических состояний – сахарный диабет, гемолитическая болезнь плода - этот слой персистирует до конца беременности. Цитотрофобласт отделён от стромы ворсины базальной мембраной.

В первом триместре ворсины представлены эмбриональными (крупнокалиберными однообразными) и промежуточными незрелыми. В ворсинчатом дереве циркулирует плодовая кровь.

Параллельно с формированием ворсин идёт становление материнского кровотока. Децидуализация стромы эндометрия совпадает с имплантацией. Пенетрация трофобласта в децидуальную оболочку сопровождается её разрушением на неодинаковую глубину, та часть, которая располагается между ворсинами, повреждается незначительно и формирует септы. Спиральные маточные артерии под влиянием трофобласта теряют мышечную оболочку и превращаются в

утероплацентарные сосуды. Таким образом, в межворсинчатом пространстве циркулирует материнская кровь. Однако, по мнению Т.В. Андреевой, децидуальная оболочка формирует дополнительный фильтр, и ворсины омываются ультрафильтратом, а не цельной кровью. То есть границей между плацентой и стенкой матки является базальная пластинка.

С противоположной стороны от амниотической полости плацента отделена хориальной пластинкой. От неё берут своё начало стволые ворсины. В центре стволы ворсины проходят вена и две артерии. Характерной особенностью кровообращения в плаценте является то, что по венам циркулирует артериальная кровь, а по артериям – венозная. Основная функция стволых ворсин опорная, они не участвуют в процессах обмена с организмом матери. Выделяют несколько порядков опорных ворсин в зависимости от их калибра, в более мелких (II и III порядков) сосуды представлены артериолами и венулами. Часть стволых ворсин, пронизывающих всю толщу плаценты до базальной пластинки, прикрепляются к ней и носят название якорных ворсин.

Следующий этап деления ворсинчатого дерева представлен промежуточными ворсинами. Главной их особенностью является наличие разветвлённой капиллярной сети, часть капилляров проходит через центр ворсины, меньшая часть – синусоиды – расположены по периферии. Основная функция промежуточных ворсин – продольный рост ворсинчатого дерева. Выделяют зрелые и незрелые промежуточные ворсины. Зрелые промежуточные ворсины появляются в 20-28 недель беременности, они дают начало терминальным ворсинам.

Ворсины делятся равномерно дихотомически, с 25-26 недель дифференцируются терминальные или концевые ворсины. Они наиболее часто встречаются в плаценте III триместра, их количество увеличивается до 36 недель. Особенности строения терминальных ворсин – они покрыты однослойным синцитиотрофобластом, содержат от 3 до 6 капилляров, расположенных как в центре, так и по периферии. Таким образом от материнского кровотока капилляр отделён тонкой синцитиокапиллярной мембраной, сквозь которую и осуществляется обмен между материнским и плодовым организмами. Другим постоянным структурным компонентом

ворсин являются синцитиальные узелки, представляющие собой скопления ядер синцитиотрофобласта, которые могут выбухать над поверхностью ворсины или наоборот вдаваться в сторону стромы (в этом случае их называют стромальными трофобластическими почками), они считаются следствием хронической гипоксии.

Начинающаяся от хориальной пластинки стволовая ворсина и сформированное ею ворсинчатое дерево, а также якорные ворсины, соединяющие хорион с базальной пластинкой с помощью фибриноида, составляют структурно-функциональную единицу плаценты – котиледон. Позднее было предложено в качестве структурно-функциональной единицы рассматривать плацентон – совокупность котиледона с участком базальной пластинки, ограниченной септами, и спиральной артерией.

Макроскопическое исследование плаценты включает в себя оценку формы, веса, толщины, цвета плаценты, места прикрепления пуповины. Однако указанные характеристики не позволяют в достаточной мере судить о функциональной состоятельности органа.

При микроскопическом исследовании плаценты необходимо устанавливать степень зрелости, наличие инволютивно-деструктивных изменений и выраженность компенсаторных реакций. Оценка зрелости плаценты – определение соответствия степени зрелости ворсин гестационному сроку. Так для срока 22-24 недели характерно равномерное ветвление ворсинчатого дерева, ворсины стволовые, промежуточные незрелые и мелкие терминальные, преобладают промежуточные незрелые, число синцитио-капиллярных мембран в терминальных ворсинах немногочисленно. В дальнейшем происходит дифференцировка промежуточных незрелых ворсин в промежуточные зрелые, которые дают начало терминальным. Таким образом в III триместре в норме преобладают (свыше 50%) терминальные ворсины, увеличивается количество синцитиокапиллярных мембран.

Нарушение созревания ворсин характеризуется преобладанием ворсин, присущих более ранним срокам беременности, степень незрелости коррелирует с глубиной недостаточности функции плаценты. Вариант эмбриональных ворсин связан с остановкой развития ворсинчатого дерева в сроках 8-12 недель, в этом случае

беременность чаще заканчивается самопроизвольным абортom. Следует помнить, что незначительные участки эмбриональных ворсин могут встречаться и в норме в доношенном сроке.

Вариант промежуточных незрелых ворсин характерен для действия неблагоприятных факторов в сроках 13-18 недель, приводит к антенатальной гибели плода или прерыванию в сверхранние сроки.

Вариант промежуточных зрелых ворсин (дефицит терминальных ворсин) характеризуется преобладанием промежуточных зрелых форм, при этом терминальных ворсин около 30%, такое строение ворсинчатого дерева характерно для 19-25 недель. Однако при достаточной васкуляризации возможно рождение доношенного ребёнка.

Хорангиоматоз – вариант незрелости ворсин, характеризующийся избыточным формированием капилляров при дефиците синцитио- и цитотрофобласта. Исход беременности неблагоприятный – самопроизвольное прерывание или антенатальная гибель плода.

Облитерационная ангиопатия – состояние ворсинчатого дерева, при котором сохраняется правильное ветвление, сосуды опорных и промежуточных ворсин стенозированы или облитерированы, что приводит к гипоперфузии дистальных отделов. Это нарушение созревания формируется в I триместре, поэтому прогноз чаще неблагоприятный.

Хаотичные склерозированные ворсины. Этот вариант незрелости отличается неравномерным хаотичным ветвлением, строма таких ворсин выглядит бессосудистой. Данный вариант нарушения созревания формируется в 23-26 недель. Анте-, постнатальный прогноз чаще неблагоприятный.

Кроме того, встречаются варианты диссоциированного (неравномерного) созревания, то есть в различных отделах наряду со зрелыми хорошо васкуляризованными ворсинами встречаются небольшие участки с промежуточными незрелыми, хаотичными склерозированными, редкими эмбриональными ворсинами. Постнатальный прогноз чаще благоприятный.

Инволютивно-деструктивные изменения отражают процесс «старения»

плаценты, то есть могут встречаться в норме, степень их выраженности возрастает в норме с увеличением срока беременности. К ним относят отложение фибриноида в строме ворсин и в интервилллёзном пространстве, псевдоинфаркты, кальцинаты.

Компенсаторные реакции в плаценте могут быть сосудистыми и клеточными. Сосудистые компенсаторные реакции представлены увеличением количества капилляров в терминальных ворсинах, при этом одновременно возрастает и число синцитио-капиллярных мембран. К клеточным компенсаторным реакциям относят увеличение числа синцитиальных узелков (почек) и пролиферация клеток Лангханса в цитотрофобласте.

Изучение морфологии плаценты позволяет делать выводы о функциональной полноценности органа и, как следствие, составлять прогноз для новорождённого. Фето-плацентарная недостаточность, в определении Цинзерлинга В.А., представляет собой комплекс неспецифических изменений в плаценте, приводящий к нарушению кровообращения. В 1986г. Фёдоровой М.В. и Калашниковой Е.П. было предложено выделять первичную, возникшую до 16 недель беременности, и вторичную плацентарную недостаточность, возникшую под влиянием вредных факторов в более поздние сроки. Причиной первичной плацентарной недостаточности могут быть генетические, эндокринные, инфекционные факторы, приводящие к нарушению васкуляризации и созревания ворсин и, следовательно, к абортивному исходу в течение I триместра. Вторичная плацентарная недостаточность развивается в уже сформированной плаценте и подразделяется на острую и хроническую.

Острая плацентарная недостаточность связана с нарушением маточно-плацентарной гемодинамики. Масса плаценты при этом больше гестационной нормы за счёт диффузной гиперемии, очагов кровоизлияний и крупных ретроплацентарных гематом. Ворсины зрелые, инволютивно-деструктивные процессы выражены слабо, развитые компенсаторно-приспособительные реакции. Масса плода соответствует норме.

Хроническая компенсированная недостаточность. Масса плаценты нормальная или несколько больше нормы. Инволютивно-деструктивные и компенсаторно-приспособительные реакции выражены умеренно. Масса плода соответствует

гестационной норме, прогноз для новорождённого благоприятный.

Хроническая недостаточность с острой декомпенсацией. Масса плаценты и плода нормальная. Инволютивно-деструктивные и компенсаторно-приспособительные реакции выражены умеренно. Однако обнаруживаются признаки острого нарушения кровообращения: кровоизлияния, парез сосудов. Прогноз относительно благоприятный, возможно гематогенное инфицирование плода.

Хроническая субкомпенсированная недостаточность. Масса плаценты увеличена, отмечаются нарушения созревания ворсин, умеренно выраженные инволютивно-деструктивные изменения. Антропометрические показатели новорождённого в норме или снижены, повышен риск ВУИ, часты нарушения адаптации.

Хроническая декомпенсированная недостаточность (постепенно нарастающая). Плацента гипотрофична с выраженными инволютивно-деструктивными изменениями, нарушением созревания ворсин при слабо выраженных компенсаторно-приспособительных реакциях. Отмечается гипотрофия плода и новорождённого, возможна антенатальная гибель, повышен риск ВУИ, отставания в развитии.

Таким образом, срок беременности на момент родов лимитирован нарушениями созревания ворсин, инволютивно-деструктивными процессами в последе, в противовес чему выступают компенсаторно-приспособительные реакции. В работах отечественного патоморфолога Цинзерлинга В.А. и соавт. было показано, что в последах антенатально погибших плодов преобладает хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность, в плацентах интранатально погибших – компенсаторно-приспособительные реакции в виде избыточной васкуляризации ворсин и образования большого количества синцитио-капиллярных мембран, что, однако, создает условия для развития острой декомпенсации – кровоизлияний. При изучении последов детей, родившихся живыми, показано, что степень недоношенности и состояние ребёнка при рождении во многом зависит от выраженности инфекционного поражения последа.

Инфицирование плаценты, плодных оболочек, плода может происходить как восходящим, так и гематогенным путём, в качестве инфекционного агента могут выступать вирусы, бактерии или их ассоциации. При восходящем инфицировании,

по данным Глуховец Н.Г., преобладают кишечная палочка, ацинетобактер, фекальный стрептококк, энтеробактер, золотистый стафилококк. При гематогенном инфицировании – цитомегаловирус, вирус простого герпеса, краснухи, токсоплазма.

При восходящем инфицировании выделяют следующие стадии: материнский ответ – мембранозная стадия, плацентарная – плодно-материнская и пуповинная – плодная стадии процесса. Прогноз для плода во многом определяется вовлечением его в воспалительный процесс. Микроорганизмы проникают в плодные оболочки из влагалища и цервикального канала матери, затем происходит инфицирование хориальной пластинки, околоплодных вод и пуповины плода.

Нарушение фильтрационных свойств плодных оболочек связано с экссудативным воспалением в них - хориоамнионитом. Происходит нарушение кровообращения и блокада тканевых путей трансудации в париетальной децидуальной оболочке. В результате чего изменяется биохимический состав околоплодной жидкости, накопление в ней шлаков, что повышает риск респираторного дистресс-синдрома у новорождённого. Клинически экссудативный мембранит проявляется симптомами острого многоводия.

Микробное загрязнение околоплодных вод может привести к бактериальному обсеменению кожных покровов и слизистых оболочек плода, в результате чего развиваются дерматит, конъюнктивит, фарингит, отит, особо опасным является омфалит, являющийся причиной пупочного сепсиса.

При аспирации инфицированных околоплодных вод создаются условия для развития бронхопневмонии, болезни гиалиновых мембран и ателектазов (при этом просвет бронхов заполняется продуктами разрушения сурфактанта продуктами жизнедеятельности микроорганизмов). При недостаточно эффективном лечении в периоде новорождённости возможно дальнейшее нарушение созревания лёгких – бронхолёгочная дисплазия.

Заглатывание микробно обсеменённых околоплодных вод может приводить к врождённым энтероколитам. Однако данное состояние встречается редко ввиду бактерицидного действия жёлчных кислот. К воспалительным повреждениям желудочно-кишечного тракта предрасполагает хроническая внутриутробная

гипоксия, приводящая к централизации плодового кровообращения.

Таким образом, вероятность клинической реализации восходящего инфицирования находится в прямой зависимости от длительности контакта с инфицированными околоплодными водами, связь с безводным промежутком обратная. Следовательно, преждевременный разрыв плодных оболочек и излитие вод в данной ситуации можно рассматривать как компенсаторный механизм, предохраняющий плода от инфекционного поражения.

Экссудативный фуникулит является наиболее опасным осложнением восходящего инфицирования последа. По данным Глуховец Б.И., Schmidt В. и соавт., существует прямая корреляционная связь между врождённой бронхопневмонией у глубоко недоношенных и пуповинной стадией восходящей инфекции плода. Экссудативный фуникулит приводит к отёку пупочного канатика, нарушению фето-плацентарного кровообращения, чаще поражается вена, реже - артерии пуповины. Наиболее неблагоприятен прогноз для плода при вовлечении в воспалительный процесс артерий пуповины. Артериит нередко приводит к антенатальной гибели вследствие острой недостаточности кровообращения. Наиболее чувствительна к нарушению фето-плацентарной гемодинамики центральная нервная система плода. В своих исследованиях Уоом В.Н. и соавт. показали, что фуникулит является одним из наиболее значимых факторов риска церебрального паралича. Гипоксическое повреждение центральной нервной системы особенно губительно для глубоко недоношенных новорожденных. В норме гирификация больших полушарий завершается к 25-26 неделям внутриутробного развития, образование супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса – к 24 неделям, а синтез медиаторов в них – к 27 неделям (Посисеева Л.В. и соавт., 2015). В условиях гипоксии происходит задержка созревания ключевых структур головного мозга, следовательно, эти дети в дальнейшем отстают в умственном и физическом развитии, имеют плохие перспективы для полноценной реабилитации.

Гематогенное инфицирование последа и плода имеет свои характерные патоморфологические особенности. К ним относятся очаговые некрозы плодных оболочек и базальной мембраны (децидуит), а также диссеминированные очаги

десквамативно-фибринозного интервиллусита с формированием мелких псевдоинфарктов. Если указанные выше изменения не оказывают существенного влияния на функцию плаценты, то продуктивный виллусит всегда имеет неблагоприятные последствия для плода. В ходе прогрессирующего повреждения сосудов и стромы ворсин возможно развитие неонатальной полиорганной недостаточности (печёчно-почечной, ДВС-синдрома), акцидентальной трансформации тимуса (Ивановская Т.Е. и соавт., 1981). Еще одним прогностически неблагоприятным последствием гематогенного инфицирования фето-плацентарного комплекса является продуктивный васкулит сосудов пуповины. В результате которого развивается тромбоз указанных сосудов с исходом в острую плацентарную недостаточность и внутриутробную гибель плода. Степень риска гематогенного инфицирования находится в обратной зависимости с порядковым номером беременности за счёт выработки защитных факторов иммунной системой матери.

Формирование плаценты начинается с инвазии цитотрофобласта в функциональный слой эндометрия, установления контакта с материнскими сосудами. Эти процессы происходят при участии молекул адгезии, продуцируемых эндотелиальными клетками. С одной стороны, указанные вещества способствуют привлечению лейкоцитов в децидуальную ткань, тем самым обеспечивая иммунологическую толерантность. С другой стороны, молекулы адгезии стимулируют васкулогенез в плаценте.

1.6 Роль молекул адгезии в период внутриутробного развития

Эндотелиальные клетки продуцируют молекулы адгезии конститутивно, но на интенсивность их синтеза оказывают влияние цитокины, вырабатываемые плацентой. Среди множества молекул адгезии в плаценте были изучены CD-31, CD-34 (Соснина А.К., Траль Т.Г., 2016; Troncoso F. et al., 2017; Yue H. et al., 2019).

CD-31 (PECAM-1 от англ. platelet/endothelial cell adhesion molecule 1) – гликопротеин, белок клеточной мембраны с молекулярной массой 82,5 кДа. Основными свойствами его являются активация миграции моноцитов, лимфоцитов, а также механосенсорная функция (ответная реакция сосуда на механическое

растяжение увеличившимся потоком крови), кроме того принимает участие в цитотрофобластической инвазии и трансформации эндометриальных сегментов спиральных артерий (Рачкова О.В., 2012).

CD-34 – мембранный белок, с молекулярной массой примерно 110 кДа, обеспечивающий связь стволовых клеток с межклеточным веществом в процессе гемопоза, доказана индуцирующая роль в инвазии цитотрофобласта, васкуляризации ворсинчатого дерева (Фёдорова М.В., Смирнова Т.Л., 2013).

В литературе молекулы клеточной адгезии CD 31 и CD 34 получили название «маркеры плацентарной недостаточности» (Фёдорова М.В., Смирнова Т.Л., 2013; Закурина А.Н., Павлова Н.Г., 2014). Это связано с их непосредственным участием в реализации компенсаторно-приспособительных реакций – активации эндотелия с формированием синцитиальных почек, узелков и синцитио-капиллярных мембран (Колобов А.В. и соавт., 2014). Следовательно, снижение экспрессии в плаценте указанных молекул сопряжено с уменьшением васкулогенеза и проявлениями плацентарной недостаточности (Hecht J.L. et al., 2016; Seidmann L. et al., 2017).

Плацентарная недостаточность формируется под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов, повреждающих эндотелий. Одним из веществ, вызывающих дисфункцию эндотелия под действием разнообразных триггеров, является С-реактивный белок.

1.7 Многообразие функций С-реактивного белка

С-реактивный белок представляет собой гликопротеин, состоящий из пяти идентичных полипептидных субъединиц, образующих циклическую дискообразную пентамерную структуру, молекулярная масса мономера – 25 кДа, относится к семейству пентраксинов (Ansar W, Ghosh S., 2013).

Впервые С-реактивный белок был описан Oswald Avery (Институт Рокфеллера, Нью-Йорк) в 20-х годах прошлого века. Было замечено, что С-фракция белков бактерии *S. pneumoniae* способна осаждать белки плазмы крови больных стрептококковой пневмонией, указанное вещество назвали «С-полисахаридом пневмококка», а белок плазмы крови, концентрация которого многократно увеличивается при пневмонии – «С-реактивным белком» (Tillett W.S., Goebel W.F., Avery O.T.,

1930).

C-реактивный белок (СРБ, CRP) продуцируется преимущественно гепатоцитами (Ansar W., Ghosh S., 2013), хотя в меньших количествах его могут синтезировать моноциты, лимфоциты, альвеолярные макрофаги и даже нейроны. Выработка СРБ находится под контролем цитокинов: провоспалительные цитокины (ИЛ-6, 1, ФНО- α) стимулируют, а противовоспалительные (ТФР- β , ИЛ-10) угнетают синтез (Малолеткина О.Л., 2015).

Он относится к белкам «острой фазы», то есть принимает участие в неспецифической защите организма от микробных агентов задолго до появления антител. Уровень СРБ существенно возрастает уже через 6 часов после стимуляции, достигает максимума через 24-72 часа, период полувыведения является постоянным как в норме, так и при различных патологических состояниях и составляет 19-24 часа (Minnaard M.C. et al., 2017). То есть концентрация СРБ полностью зависит от скорости его синтеза, которая отражает интенсивность патологического процесса.

Биологическая роль С-реактивного белка состоит в связывании в присутствии ионов Ca^{2+} фосфатидилхолина повреждённых фосфолипазами клеточных мембран патогенных микроорганизмов или собственных клеток, это необходимо для облегчения фагоцитоза, активации системы комплемента (Petel D. et al., 2018). Кроме того, он способен связываться с ядерным антигеном (аутоантигеном), маскируя его от собственной иммунной системы, тем самым предотвращая развитие или снижая активность аутоиммунных заболеваний (Сарапульцев П.А., Сарапульцев А.П., 2013). Таким образом, являясь маркером воспаления, СРБ проявляет противовоспалительные свойства. С этой же целью СРБ индуцирует экспрессию специфического антагониста рецептора интерлейкина-1, увеличивает продукцию интерлейкина-10, подавляет выработку интерферона гамма, ингибирует хемотаксис и окислительный взрыв нейтрофилов. Но в ряде случаев С-реактивный белок проявляет провоспалительные свойства: индуцирует миелопероксидазную активность макрофагов, синтез провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, 6, 8, стимулирует продукцию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), повышает активность коллагеназы моноцитов и ингибирует эндотелиальную NO-синтазу, тем самым подавляя

ангиогенез (Кравченко А.Я., Черняева Ю.М., 2013).

Повышение концентрации С-реактивного белка происходит при воспалении, травме, ишемии, некрозе, опухолевых процессах. То есть его уровни увеличиваются в ответ на инфекционные и неинфекционные воздействия. Степень роста количественных показателей СРБ отличается в зависимости от причины, которая его спровоцировала. В норме уровень СРБ составляет 0,2-3 мг/л. При вирусной инфекции, опухолях, вялотекущем хроническом воспалительном и ревматическом процессе показатель находится в пределах 10-30 мг/л. При бактериальной инфекции, повреждении тканей (например, при хирургическом вмешательстве, инфаркте миокарда) значение СРБ возрастает до 40-100 мг/л, а при сепсисе, массивных ожогах – до 300 мг/л и иногда выше (Pääkkönen M. et al., 2013; Oliveira C.F., Botoni F.A. et al., 2013). По данным литературы (Кравченко А.Я., Черняева Ю.М., 2013), уровень СРБ несколько повышен (в диапазоне от 3 до 10 мг/л) при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, метаболическом синдроме, курении, при этих состояниях С-реактивный белок вызывает дисфункцию эндотелия, что и приводит к осложнениям. При беременности отмечается незначительное повышение значений СРБ до субклинических значений. Более значимое повышение уровня С-реактивного белка во время беременности ассоциировано с акушерскими осложнениями: преждевременными родами, задержкой роста плода. По мнению Ernst G.D. и соавт. (2011), эти осложнения также связаны с дисфункцией эндотелия, подавлением ангиогенеза под влиянием СРБ, что приводит к нарушению процессов плацентации. Впоследствии ишемия плаценты провоцирует дальнейший рост уровня СРБ, усугубление плацентарной недостаточности, то есть замыкается «порочный круг».

Таким образом, вопросы прогнозирования и доклинической диагностики, а также причин преждевременных родов чрезвычайно актуальны ввиду высокой частоты неблагоприятных последствий как для новорожденного, так и для общества в целом.

ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК

2.1 Ретроспективный этап исследования

В процессе выполнения ретроспективного этапа анализа на основании данных медицинской документации нами была заполнена подробная анкета, включающая сведения о возрасте, местности проживания, паритете, наличии в анамнезе генитальных и экстрагенитальных заболеваний, течения и исходе как предыдущих, так и настоящей беременности. Всего было проанализировано 382 пациентки. В соответствии со сроком беременности на момент родов все они были разделены на 5 групп (таблица 3). В 1 группу ($n = 87$) вошли женщины со сверхранными родами (22-27 недель 6 дней), что составило 24,4% от всех преждевременных родов. Во 2 группу ($n = 30$) мы отнесли пациенток с ранними родами (28-30 недель 6 дней), 8,4%. В 3 группу ($n = 76$) были включены женщины с преждевременными родами в сроке от 31 до 33 недель 6 дней, что составило 21,3%. 4 группа ($n = 163$) представлена пациентками с поздними преждевременными родами (34-36 недель 6 дней), она наиболее многочисленна – 45,9%. 5 группа (группа контроля) ($n = 26$) состоит из женщин, родивших в срок (37-41 неделя 6 дней), она была создана с целью выявления характеристик, присущих только преждевременным родам.

Таблица 3.

Сравниваемые группы

Группа, срок беременности	Количество пациенток, n
1 группа, 22 – 27 недель 6 дней	87
2 группа, 28 – 30 недель 6 дней	30
3 группа, 31 – 33 недели 6 дней	76
4 группа, 34 – 36 недель 6 дней	163
5 группа (контрольная), 37 – 41 неделя	26
Всего	382

При сравнении распределения пациенток по группам в нашем исследовании и в мире определяется несоответствие. По данным ВОЗ (2012), на нашей планете процент сверхранных родов не превышает 5%, в то время как в нашей выборке он составил 24,4%. Это связано с тем фактом, что ГБУ РО «Перинатальный центр», где выполнен набор материала, является учреждением 3 уровня, в 2011 году только

в этой медицинской организации принимали роды в сроке до 28 недель. Доля поздних преждевременных родов в нашем исследовании ниже общемировой (60-70%), так как родоразрешение в этом сроке может проводиться на 2 уровне. Обращает на себя внимание относительно небольшое количество ранних родов, что связано с распределением их по медицинским учреждениям 3 уровня в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний у матери или плода.

Из рисунка 3 следует, что в выборке представлены пациентки всех сроков беременности. Более подробная характеристика сроков беременности в группах представлена в таблице 4.

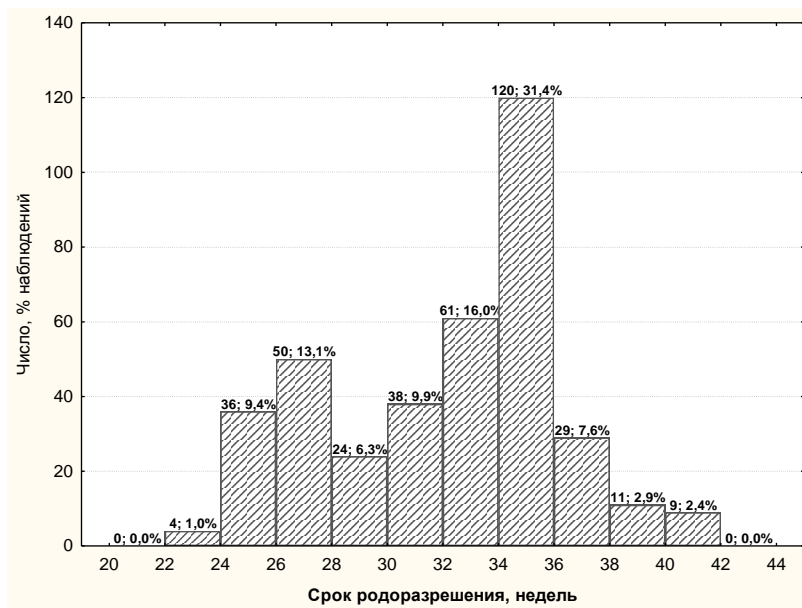


Рисунок 3. Распределение пациенток по сроку беременности на момент родоразрешения

Таблица 4.

Срок беременности на момент родов

Группа	Среднее, М	Доверительный интервал		Квартили	
		-95%	+95%	Нижняя	Верхняя
1 группа, n=87	26,1	25,8	26,3	25,4	27,0
2 группа, n=30	29,5	29,2	29,8	29,0	30,0
3 группа, n=76	32,4	32,2	32,6	32,0	33,0
4 группа, n=163	35,4	35,3	35,6	35,0	36,0
5 группа, n=26	39,3	38,9	39,8	38,5	40,5

На рисунке 4 представлено распределение женщин по возрасту. В нашем исследовании около 80% пациенток находились на момент родов в возрасте от 20 до 35 лет, что соответствует наиболее благоприятному периоду для деторождения. Напротив, более молодые женщины и находящиеся в позднем репродуктивном

периоде (старше 35 лет), составляющие группу риска по преждевременным родам, согласно литературным данным (О.А. Пустотина, 2017), в нашей выборке представлены не широко.

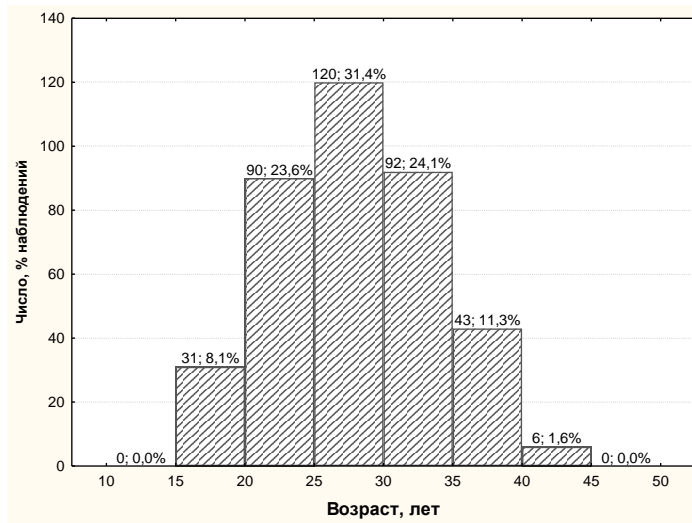


Рисунок 4. Распределение пациенток по возрасту

В таблице 5 указан средний возраст пациенток в каждой группе. Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту.

Таблица 5.

Распределение пациенток в группах по возрасту

Группа	Среднее, М	Доверительный интервал		Квартили		Стандартное отклонение
		-95%	+95%	Нижняя	Верхняя	
1 группа, n=87	29,0	27,9	30,0	26,0	32,0	5,0
2 группа, n=30	27,6	25,6	29,6	23,0	32,0	5,4
3 группа, n=76	30,0	28,5	31,4	25,5	35,5	6,5
4 группа, n=163	28,4	27,6	29,3	24,0	33,0	5,6
5 группа, n=26	26,9	24,9	28,9	23,0	31,0	5,0

Согласно данным литературы (Марат А., Укыбасова Т., 2017), «социальный портрет» женщины с досрочным родоразрешением представлен повторнородящей, проживающей в сельской местности. Интересно было проверить соответствие нашей выборки данному утверждению.

Из таблицы 6 следует, что во всех группах преобладали городские жительницы. Однако, чем меньше срок беременности, тем больше отношение стремится к 1. В соответствии с Приказом МЗ РФ №572н от 01.11.2012г., пациентки с преждевременными родами в сроке до 34 недель должны быть транспортированы в стационар третьего уровня, и это правило не нарушалось. В то же время, родоразрешение в сроке более 34 недель возможно в учреждениях 2 уровня, а при

доношенной беременности – на 2 и 1 уровнях (в зависимости от наличия или отсутствия осложнений беременности, экстрагенитальных заболеваний). По данным Федеральной службы государственной статистики (Итоги Всероссийской переписи населения 2002г.), в Ростовской области численность городского населения превышает численность сельского почти в 2 раза. Таким образом, можно сделать вывод, что маршрутизация беременных и рожениц была соблюдена, и сверххранние роды в нашей когорте встречались одинаково часто у жительниц города и села.

Таблица 6.

Местность проживания пациенток по группам

Место жительства	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Город	46 (52,87%)	19 (63,33%)	47 (61,84%)	111 (68,10%)	22 (84,62%)	245 (64,14%)
Сельская местность	41 (47,13%)	11 (36,67%)	29 (38,16%)	52 (31,90%)	4 (15,38%)	137 (35,86%)
Всего	87 (100,00%)	30 (100,00%)	76 (100,00%)	163 (100,00%)	26 (100,00%)	382 (100,00%)

Теперь рассмотрим паритет. Наши данные представлены на рисунке 5.

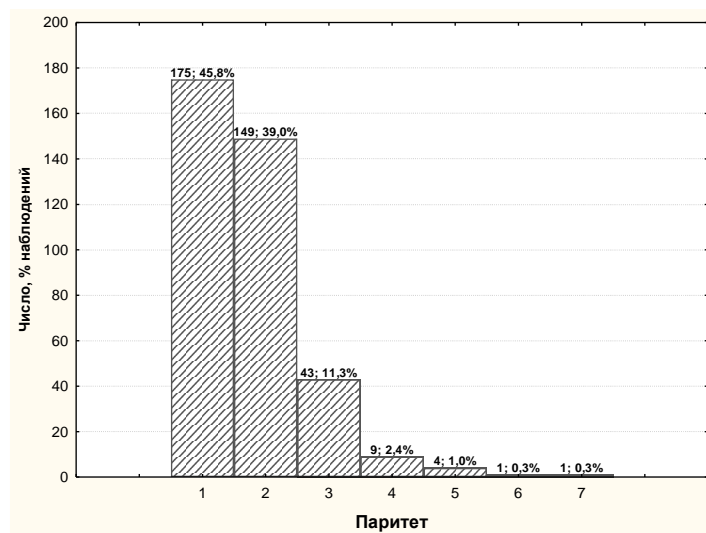


Рисунок 5. Распределение пациенток по паритету

Действительно, свыше 50% женщин, вошедших в исследование, повторнородящие. 39% пациенток рожают во второй раз, 11,3% - в третий. Женщин с высоким паритетом всего 4%. В то же время первородящие встречаются с частотой 45,8%. Это доказывает, что не только большое количество родов является фактором риска досрочного прерывания беременности. Акушерско-гинекологический анамнез,

отягощённый абортами, выкидышами, неразвивающимися беременностями, также повышает риск преждевременных родов.

Из рисунка 6 следует, что 64,7% ($n = 247$) женщин нашей когорты не имели в анамнезе искусственных абортов. Кроме того, большое количество абортов, на примере нашей когорты, не имеет существенного значения в генезе преждевременных родов. 85,1% пациенток не имели в анамнезе самопроизвольные аборты (рисунок 7). Следовательно, этот фактор риска также не может быть признан ведущим.

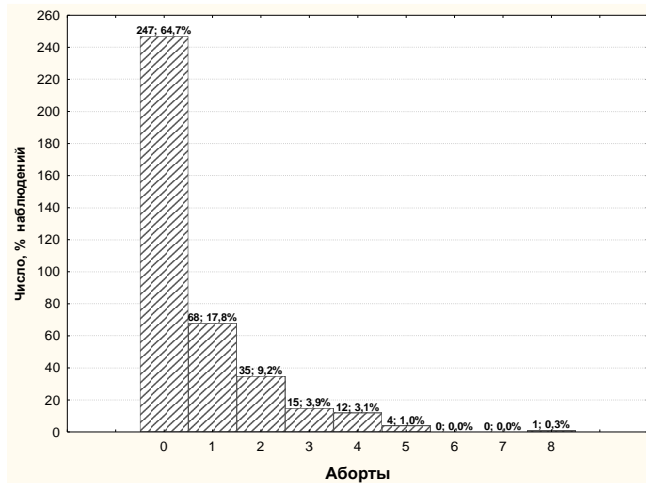


Рисунок 6. Количество абортов в анамнезе

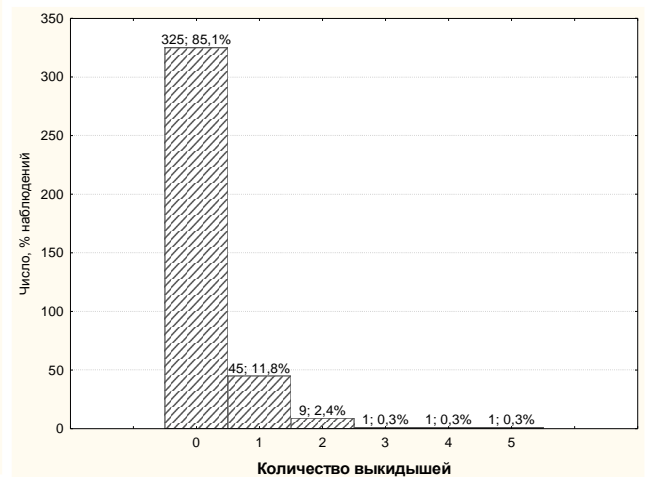


Рисунок 7. Количество самопроизвольных абортов в анамнезе

Количество неразвивающихся беременностей в указанной когорте оказалось ещё меньшим – 9,4% (рисунок 8).

В 2011 году преобладающим методом прерывания беременности было выскабливание стенок полости матки. Искусственный аборт, выкидыш, неразвивающаяся беременность в анамнезе повышают риск неблагоприятного исхода последующей беременности.

Одним из механизмов их влияния является травматизация эндометрия при инструментальном опорожнении полости матки. Кроме того, возможно повреждение шейки матки при расширении цервикального канала с формированием истмико-цервикальной недостаточности. Все эти последствия возможны при внутриматочных манипуляциях, проводимых вне беременности.

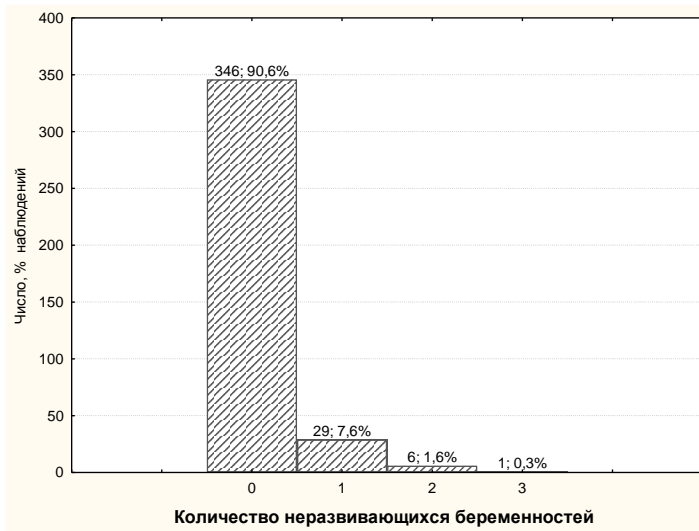


Рисунок 8. Количество неразвивающихся беременностей в анамнезе

При анализе количества внутриматочных вмешательств оказалось, что более 50% пациенток перенесли эту операцию до наступления настоящей беременности (рисунок 9).

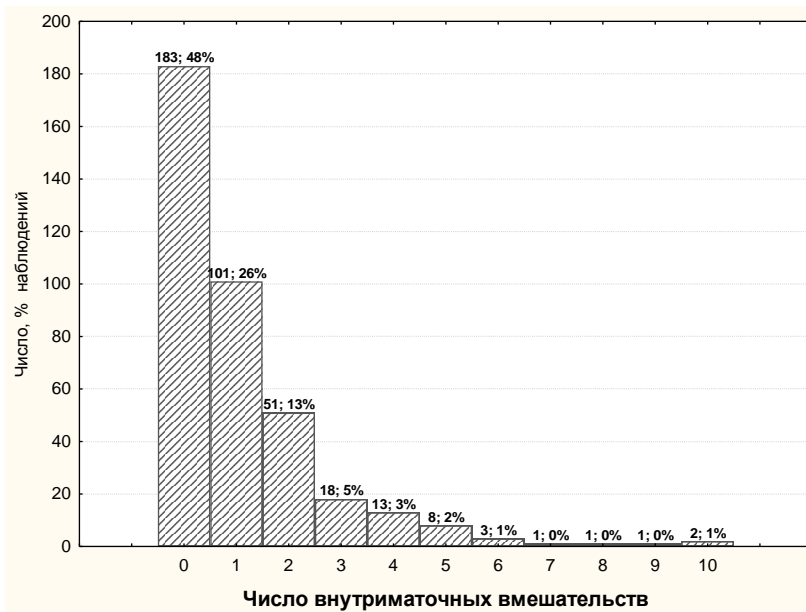


Рисунок 9. Наличие в анамнезе внутриматочных вмешательств

Показаниями для проведения манипуляции (кроме прерывания беременности) явились бесплодие (диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия), нарушения менструального цикла по типу мено- и метроррагии, осложнённое течение послеродового периода. Таким образом, больше половины пациенток в исследуемой когорте имели отягощённый акушерско-гинекологический анамнез.

Но не только заболевания генитальной сферы являются факторами риска

преждевременных родов. Как в отечественной (Шарашова Е.Е., Анда Е.Е. и соавт., 2014; Радынова С.Б., Иванова Е.А., 2018), так и в зарубежной литературе (Delnord M. et al., 2015; Smith C.J. et al., 2018) обсуждается роль нарушений питания в генезе недонашивания беременности. Мы рассмотрели колебания индекса массы тела (ИМТ) в изучаемой когорте (рисунок 10). Оценивали исходный индекс массы тела, рассчитанный по формуле: $ИМТ = \text{Вес начальный (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

Значения ИМТ:

- Менее 18,5 – дефицит массы тела;
- 18,5-24,9 – норма;
- 25-29,9 – избыточная масса тела;
- 30 и более – ожирение.

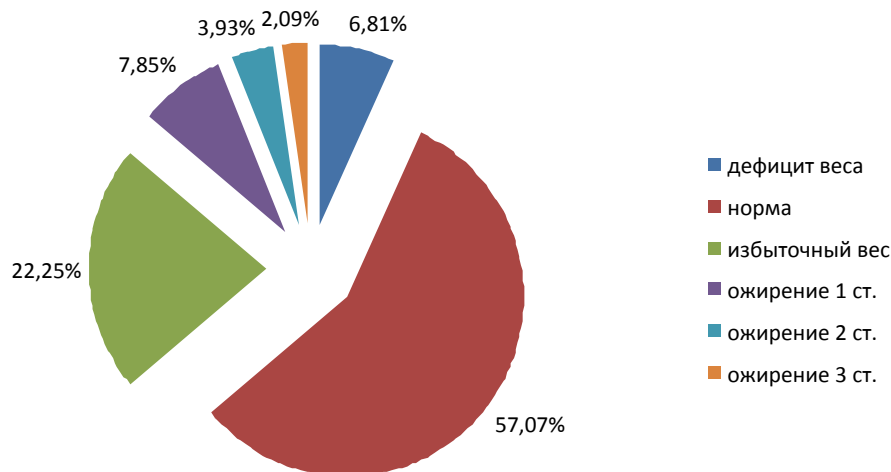


Рисунок 10. Распределение пациенток по ИМТ

Рисунок 10 иллюстрирует преобладание женщин с нормальной массой тела (ИМТ = 18,5-24,9 кг/м²). На втором месте по распространённости (23%) находятся пациентки с избыточной массой тела, ИМТ = 25-29,9 кг/м². Больные ожирением различных степеней в изучаемой когорте составляют 13,87%. Пациентки с исходным дефицитом массы тела не превышают популяционный уровень.

Таким образом, пациентки изучаемой на ретроспективном этапе когорты, сопоставимы по возрасту, имеют отягощённый анамнез. Поэтому для выявления присущих каждому сроку факторов риска или их сочетаний необходимо более углубленное изучение и сравнение анкетных данных пациенток.

2.2 Проспективный этап исследования

Всего в данный этап было включено 54 пациентки с угрозой сверхранных преждевременных родов.

Традиционно вначале был рассмотрен возрастной состав пациенток проспективного этапа (рисунок 11).

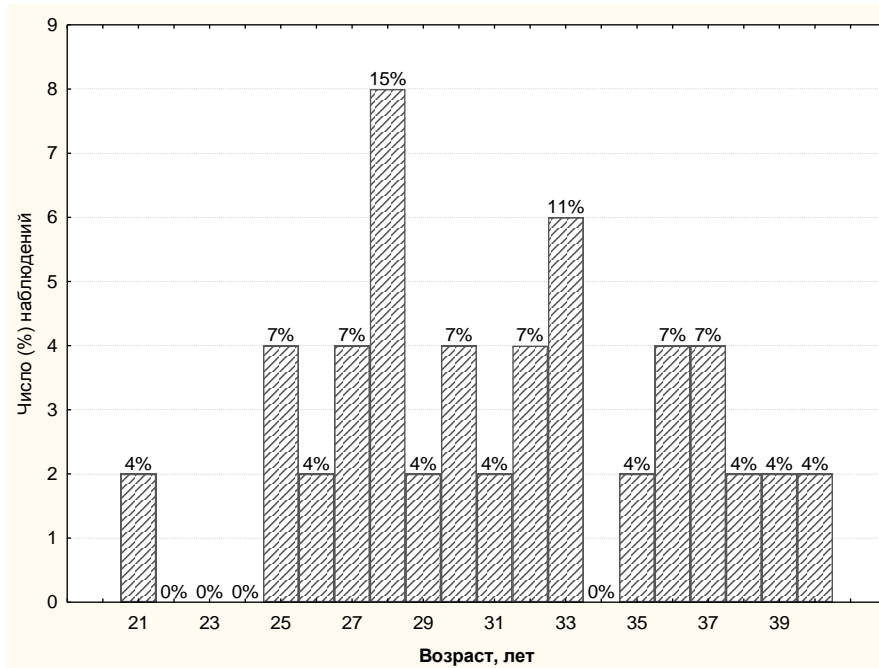


Рисунок 11. Распределение пациенток проспективного этапа по возрасту

На рисунке 11 видно, что свыше 50% женщин находились в возрасте от 25 до 33 лет, являющимся благоприятным для деторождения. Однако почти треть пациенток относилась к возрастной категории старше 35 лет, когда доля осложнений беременности и родов повышается.

Рисунок 12 демонстрирует преобладание повторнородящих пациенток в проспективном исследовании, причём у 48% данные роды были вторыми, у 15% - третьими, доля многорожавших невелика и составила всего 4%.

Рассмотренная когорта, как и участницы ретроспективного этапа, имела отягощённый акушерско-гинекологический анамнез. Частота встречаемости искусственных абортов представлена на рисунке 13.

Аборты в анамнезе отмечены только у 36% исследованных женщин. У остальных встречались воспалительные заболевания половых органов, доброкачественные образования яичников, матки, выкидыши и неразвивающиеся

беременности, бесплодие. Однако преваляирования какого-либо из указанных анамнестических факторов риска выявлено не было.

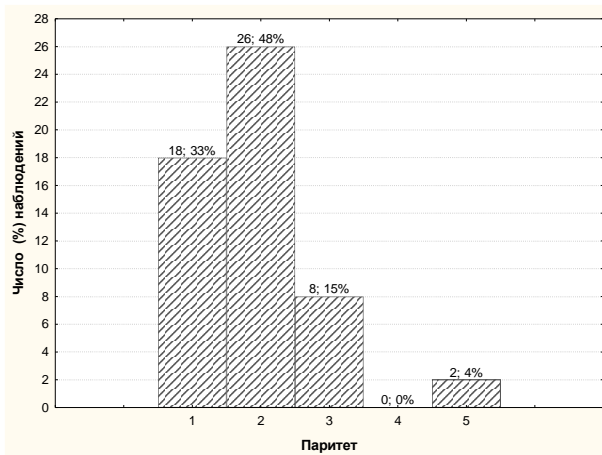


Рисунок 12. Распределение пациенток проспективного этапа по паритету

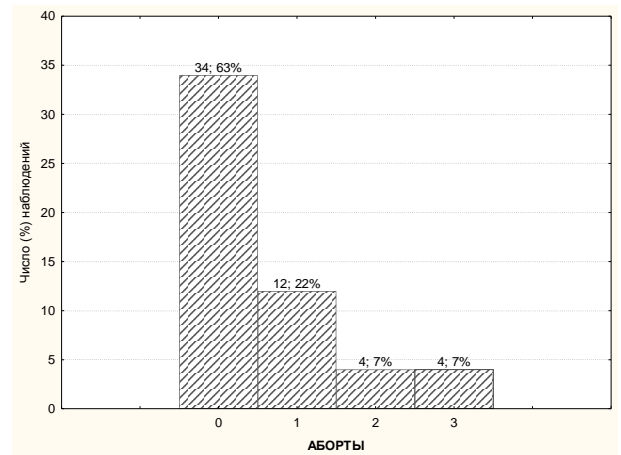


Рисунок 13. Распределение пациенток проспективного этапа по количеству аборт

На момент включения в исследование все пациентки имели срок беременности от 22 до 27 недель 6 дней.

В процессе проведения проспективного исследования у части исследуемых пациенток произошли сверхранные преждевременные роды, они составили основную группу ($n = 34$) (рисунок 14).

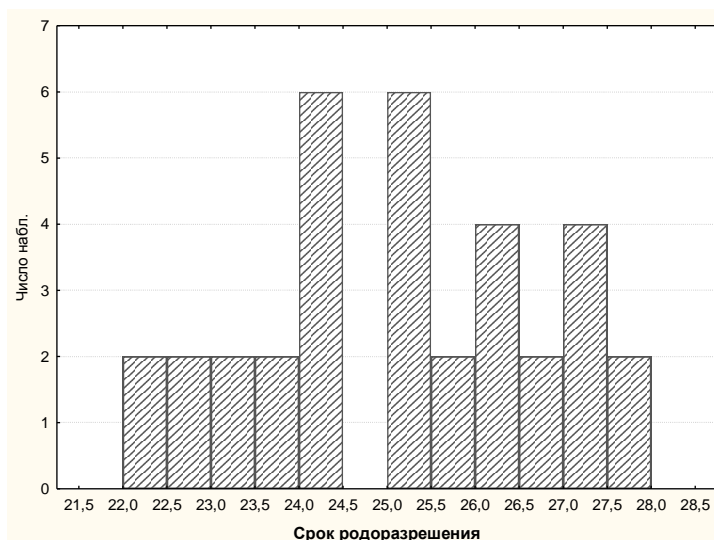


Рисунок 14. Распределение пациенток основной группы по сроку беременности на момент родов

Остальные женщины ($n = 20$) были выписаны домой с сохранённой беременностью, их включили в контрольную группу. Контакт с беременными контрольной

группы не был потерян, они были приглашены на родоразрешение в то же учреждение, в котором проходили курс сохраняющей терапии. В результате 20 пациенток родили в срок (от 37 до 41 недели 6 дней), их последы были направлены на исследование, аналогичное анализу последов основной группы.

ГЛАВА 3

СРАВНЕНИЕ ГРУПП РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Сверхранние преждевременные роды в отличие от остальных преждевременных родов характеризуются наибольшей частотой неблагоприятных исходов и последствий как для матери и новорождённого, так и для общества в целом. Именно поэтому предотвращение их является одной из важнейших задач современного акушерства. Для решения данной задачи необходимо прогнозировать наступление преждевременных родов в очень ранние сроки и выделять группу риска. В отечественной и зарубежной литературе содержатся сведения о многочисленных факторах риска преждевременных родов в общем: социально-экономические, анамнестические, связанные гинекологическими или экстрагенитальными заболеваниями, течением настоящей беременности. Указанные особенности способствуют досрочному прерыванию беременности в различные сроки. Они не позволяют выделить группу риска развития сверхранних преждевременных родов. Таким образом, выявление факторов или их сочетаний, способствующих прерыванию беременности в сроке от 22 до 27 недель 6 дней, представляется актуальным.

В нашей работе были изучены факторы риска развития преждевременных родов для 356 женщин, родивших преждевременно за один календарный год в ГБУ «Перинатальный центр» Ростовской области. В группу контроля вошли 26 пациенток со срочными родами в этом же учреждении в тот же период времени. Все пациентки были разделены на 5 групп в соответствии со сроком беременности на момент родов.

В каждой группе встречались как индуцированные (по показаниям со стороны матери или плода), так и роды со спонтанным началом (с целым плодным пузырём или преждевременным разрывом плодных оболочек). Ниже в таблице 7 представлены результаты этого деления:

Из таблицы следует, что во 2 группе преобладали индуцированные роды, различие с 1 группой статистически значимо ($p_{1-2} = 0,002$). Высокая доля вынужденных родоразрешений отмечена также в 3 группе, различие с 1 группой значимо ($p_{1-3} = 0,003$). В дальнейшем, рассмотрев особенности течения беременности по

группам, мы попытались объяснить выявленные факты.

Таблица 7.

Соотношение индуцированных и спонтанных родов в группах

Индуцированные роды	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	66 (75,9%)	13 (43,3%)	40 (52,6%)	113 (69,3%)	26 (100,0%)	258 (67,5%)
да	21 (24,1%)	17 (56,7%)	36 (47,4%)	50 (30,7%)	0 (0,0%)	124 (32,5%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		0,24	0,35	0,72		
95% доверит. интервал ОШ		0,10-0,58	0,18-0,69	0,40-1,30		
Значимость различий с 1 группой, p		0,002	0,003	0,30	0,032	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

3.1 Особенности акушерско-гинекологического анамнеза

При анализе роли паритета в нашем исследовании оказалось, что повторно-родящие преобладали в 1, 2, 3 и 4 группах, то есть при преждевременных родах. Однако статистически значимые отличия обнаружены только между 1 и 3 ($p_{1-3} < 0,05$), а также 1 и 5 группами ($p_{1-5} < 0,05$). Следовательно, пациентки со сверххранними преждевременными родами чаще являются повторнородящими (рисунок 15).

Затем был рассмотрен акушерско-гинекологический анамнез пациенток в группах. Известно, что одним их наиболее значимых факторов риска преждевременных родов является невынашивание предыдущих беременностей. В структуру невынашивания входят самопроизвольные аборт, неразвивающиеся беременности и преждевременные роды (таблица 8).

Из таблицы следует, что в группе пациенток со сверххранними преждевременными родами невынашивание беременности встречалось чаще, чем в группах с ранними, преждевременными и поздними преждевременными родами, а также чаще, чем в группе контроля. Однако статистически значимым было отличие между 1 и 2 ($p_{1-2} < 0,05$), 1 и 3 ($p_{1-3} < 0,05$) группами. На основании полученных

результатов можно сделать вывод, что при наличии в анамнезе невынашивания беременности риск сверхранных преждевременных родов более, чем в 2 раза выше по сравнению с риском ранних и преждевременных родов.

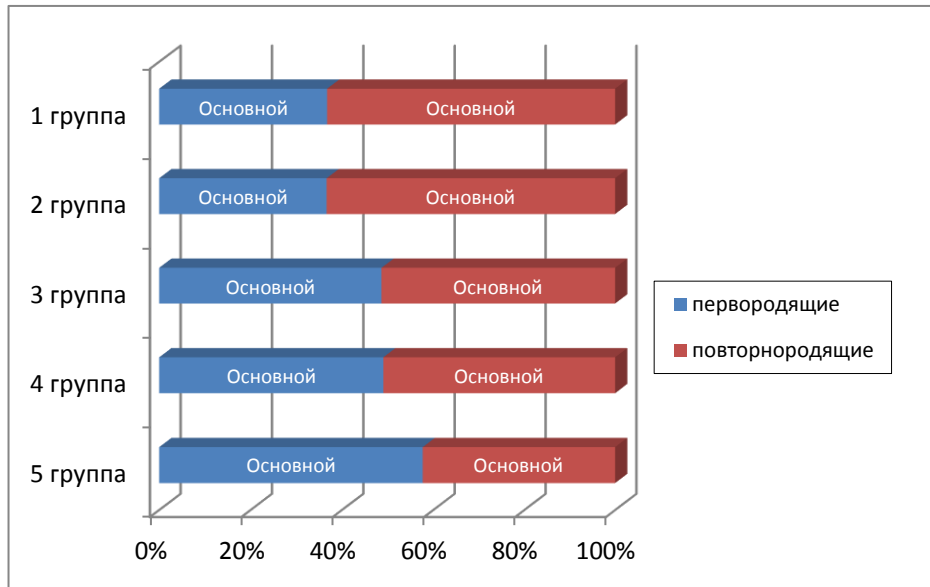


Рисунок 15. Распределение пациенток в группах по паритету

Таблица 8.

Невынашивание беременности в группах

Невынашивание 10	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	52 (59,8%)	24 (80,0%)	59 (77,6%)	113 (69,3%)	21 (80,8%)	269 (70,4%)
да	35 (40,2%)	6 (20,0%)	17 (22,4%)	50 (30,7%)	5 (19,2%)	113 (29,6%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		2,69	2,34	1,52	2,83	
95% доверит. интервал ОШ		1,00-7,26	1,17-4,65	0,88-2,62	0,97-8,20	
Значимость различий с 1 группой, p		0,049	0,018	0,16	0,062	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Теперь рассмотрим подробнее структуру невынашивания по группам. Из рисунка 16 очевидно, что статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости преждевременных родов не выявлено.

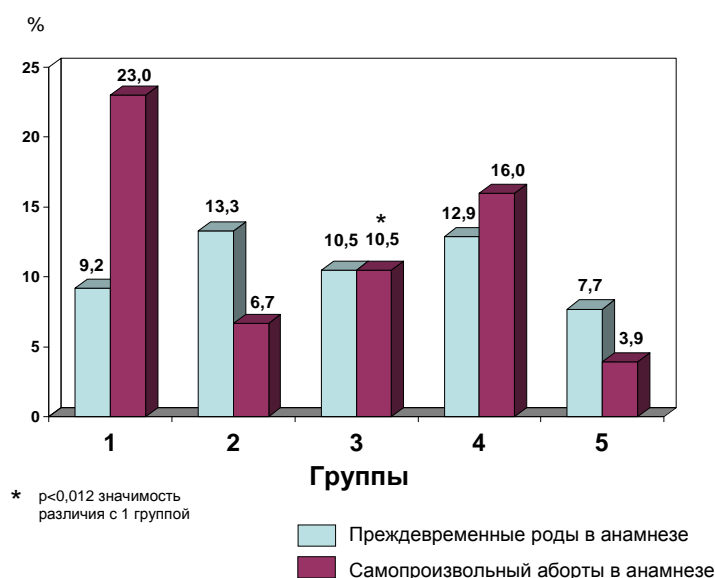


Рисунок. 16. Преждевременные роды в анамнезе

Несколько иная картина наблюдается при оценке частоты встречаемости самопроизвольного прерывания беременности в сроках от 4 до 21 недели 6 дней.

Рисунок 16 наглядно демонстрирует статистическую значимость отличий по частоте встречаемости самопроизвольных абортов между 1 и 3 группами ($p_{1-3} = 0,037$). Кроме того близки к пороговому значению уровня значимости отличия между 1 и 2 ($p_{1-2} = 0,06$) и 1 и 5 ($p = 0,092$) группами. Вероятно, увеличение численности 2 и 5 групп позволило бы уточнить данное обстоятельство. Тем не менее, наличие в анамнезе хотя бы одного самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 21 недели 6 дней можно отнести к факторам риска сверхранных преждевременных родов.

Далее была рассмотрена частота встречаемости неразвивающихся беременностей по группам (таблица 9).

Из таблицы следует, что различия между 1 и 2 группами статистически значимы ($p_{1-2} = 0,022$). Однако обращает на себя внимание низкая частота встречаемости этого осложнения среди пациенток всех анализируемых групп.

Ещё одним неблагоприятным исходом беременности является медицинский аборт. Его отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщины не вызывает сомнений. Рассмотрим частоту выполнения данной операции у пациенток нашей когорты (таблица 10). В соответствии с анкетными данными все медицинские аборты были выполнены хирургическим путём в сроке беременности до 12

недель. Из представленной таблицы видно, что оперативное прерывание беременности применялось практически у каждой третьей женщины во всех группах, статистические различия отсутствуют.

Таблица 9.

Неразвивающиеся беременности в анамнезе

Неразвивающиеся беременности	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
0	72 (82,8%)	30 (100,0%)	69 (90,8%)	151 (92,6%)	24 (92,3%)	346 (90,6%)
1	12 (13,8%)	0 (0,0%)	5 (6,6%)	10 (6,1%)	2 (7,7%)	29 (7,6%)
2	2 (2,3%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	6 (1,6%)
3	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,00%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		0,022	1,0	1,0	1,0	

$p < 0,05$ уровень значимости различий между 1 и остальными группами (Ранговый анализ вариации по Краскелу-Уоллису)

Таблица 10.

Количество медицинских аборт в анамнезе

Аборты	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Не было	58 (66,7%)	17 (56,7%)	48 (63,2%)	104 (63,8%)	20 (76,9%)	247 (64,7%)
1	16 (18,4%)	5 (16,7%)	10 (13,2%)	35 (21,5%)	2 (7,7%)	68 (17,8%)
2	4 (4,6%)	5 (16,7%)	11 (14,5%)	13 (8,0%)	2 (7,7%)	35 (9,2%)
3	4 (4,6%)	0 (0,0%)	3 (4,0%)	7 (4,3%)	1 (3,9%)	15 (3,9%)
4	3 (3,5%)	3 (10,0%)	4 (5,3%)	1 (0,6%)	1 (3,9%)	12 (3,1%)
5	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (1,8%)	0 (0,0%)	4 (1,1%)
8	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		1,0	1,0	1,0	1,0	

$p < 0,05$ уровень значимости различий между 1 и остальными группами (Ранговый анализ вариации по Краскелу-Уоллису)

Небезопасный аборт представляет собой внутриматочную манипуляцию, в процессе выполнения которой возможно повреждение шейки и стенок матки,

травма эндометрия с формированием внутриматочных рубцов и сращений. Такие же осложнения сопровождают хирургическое прерывание неразвивающейся беременности, удаление остатков плодного яйца при неполном самопроизвольном аборте, послеродовое выскабливание стенок полости матки.

Кроме того, внутриматочные вмешательства могут быть выполнены с диагностической целью при бесплодии, нарушениях менструального цикла и иметь те же негативные последствия для репродуктивной функции. Это послужило поводом для сравнения частоты встречаемости внутриматочных вмешательств в группах (таблица 11).

Таблица 11.

Внутриматочные вмешательства

Группы	Среднее (М)	Доверительный интервал - 95%	Доверительный интервал + 95%	Нижняя квартиль Q1	Верхняя квартиль Q3	Стандарт. отклонение	р (сравнение с 1 группой)
1 группа (n=87)	1,4	0,9	1,8	0,0	2,0	2,0	
2 группа (n=30)	1,0	0,5	1,5	0,0	2,0	1,4	0,36
3 группа (n=76)	1,2	0,8	1,5	0,0	2,0	1,7	0,48
4 группа (n=163)	1,0	0,8	1,2	0,0	1,0	1,3	0,31
5 группа (n=26)	0,6	0,2	1,0	0,0	1,0	1,1	0,047

$p < 0,05$ уровень значимости различий между 1 и остальными группами (Ранговый анализ вариации по Краскелу-Уоллису)

Из таблицы следует, что статистически значимое отличие обнаружено только при сравнении 1 и 5 групп ($p_{1-5} = 0,047$) (ОШ 1-5 = 2,68, 95%ДИ = 1,07-6,67, $p = 0,043$). Между группами преждевременных родов различия не значимы.

Немаловажным анамнестическим фактором риска преждевременных родов считаются воспалительные заболевания органов малого таза. Вначале рассмотрим частоту встречаемости инфекционных поражений верхних отделов полового тракта (сальпингофорит, эндометрит, эндомиометрит) по группам (таблица 12).

Данные таблицы свидетельствуют о наличии статистически значимых

отличий между 1 и 5 группами ($p_{1-5} = 0,0024$), то есть наличие воспалительных заболеваний верхних отделов полового тракта у женщин повышает риск сверхранных преждевременных родов почти в 6 раз по сравнению со срочными родами. Но в то же время, значимых отличий между группами преждевременных родов выявлено не было.

Таблица 12.

Частота воспалительных заболеваний верхних отделов (сальпингоофорит, эндометрит, эндомиометрит) в группах

Воспалительные заболевания верхних отделов	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	49 (56,3%)	17 (56,7%)	48 (63,2%)	110 (67,5%)	23 (88,5%)	247 (64,7%)
да	38 (43,7%)	13 (43,3%)	28 (36,8%)	53 (32,5%)	3 (11,5%)	135 (35,3%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		1,01	1,33	1,61	5,95	
95% доверит. интервал ОШ		0,44-2,34	0,71-2,50	0,94-2,75	1,66-21,29	
Значимость различий с 1 группой, p		1,0	0,42	0,097	0,0024	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Представляется интересным сравнение групп по частоте встречаемости цервицита (таблица 13).

В таблице показано наличие близким к статистически значимых отличий между 1 и 2 ($p_{1-2} = 0,035$), а также между 1 и 3 ($p_{1-3} = 0,035$) группами. Причём отношение шансов демонстрирует повышение риска сверхранных родов по сравнению с ранними при наличии цервицита в 3,4 раза. Таким образом, цервицит обуславливает большую частоту прерывания беременности в сверхранные сроки среди родов до 34 недель.

Далее мы выяснили, влияет ли наличие воспалительных заболеваний

нижнего полового тракта (вагинит, вульвит) в анамнезе на досрочное прерывание беременности. Результаты сравнения представлены в таблице 14.

Таблица 13.

Сравнение групп по частоте встречаемости цервицита в анамнезе

Цервицит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	57 (65,5%)	26 (86,7%)	60 (79,0%)	121 (74,2%)	18 (69,2%)	282 (73,8%)
да	30 (34,5%)	4 (13,3%)	16 (21,1%)	42 (25,8%)	8 (30,8%)	100 (26,2%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		3,42	1,97	1,52	1,18	
95% доверит. интервал ОШ		1,09-10,72	0,97-4,00	0,86-2,67	0,46-3,04	
Значимость различий с 1 группой, p		0,035	0,041	0,19	0,82	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 14.

Частота встречаемости воспалительных заболеваний нижних отделов (вагинит, вульвит) в анамнезе

Воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	73 (83,9%)	26 (86,7%)	67 (88,2%)	147 (90,2%)	23 (88,5%)	336 (88,0%)
да	14 (16,1%)	4 (13,3%)	9 (11,8%)	16 (9,82%)	3 (11,54%)	46 (12,0%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		1,0	0,50	0,16	0,76	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Частота встречаемости высока и практически одинакова в группах сравнения и контроля – свыше 80%. Статистически значимых отличий не обнаружено. Это

легко объяснить тем, что указанные заболевания часто полностью излечиваются и не имеют негативных последствий для организма женщины.

3.2 Экстрагенитальные заболевания

Вслед за рассмотрением акушерско-гинекологического анамнеза были изучены особенности соматического анамнеза. Прежде всего оценили индекс массы тела (ИМТ) (рисунок 17).

На рисунке видно, что более половины пациенток во всех группах имели нормальный вес. Избыточная масса тела и ожирение более характерны для преждевременных родов, что подтверждается обнаружением статистически значимых отличий между 1 и 5 группами ($p_{1-5} = 0,014$) (ОШ 1-5 = 7,33, 95%ДИ = 1,63-33,1, $p = 0,003$). Дефицит массы тела среди всех пациенток, родивших раньше срока в нашей когорте, чаще встречался в группе сверххранных родов. Примерно так же часто дефицит массы тела зарегистрирован среди женщин со срочными родами. Однако статистически значимых отличий между группами преждевременных родов не выявлено.

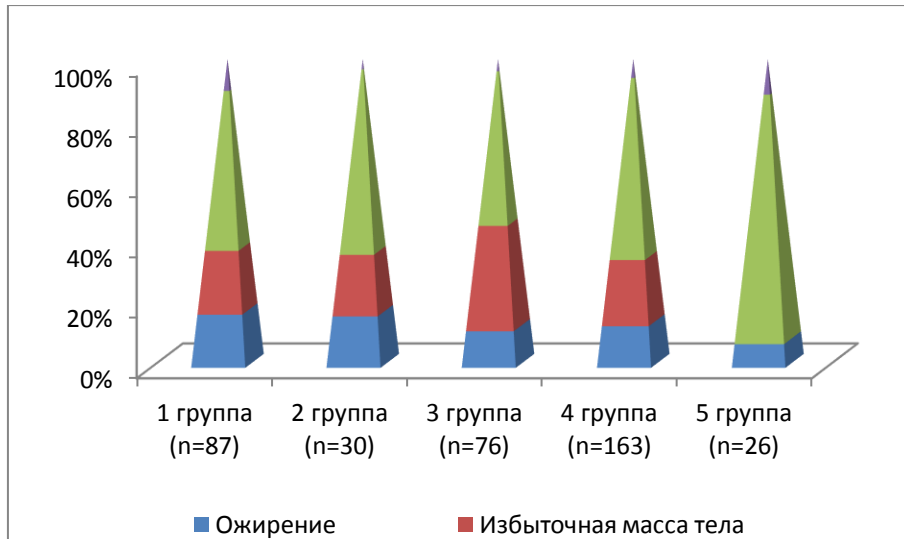


Рисунок 17. Распределение пациенток в группах по ИМТ

Инфекции мочевыводящих путей - распространённые экстрагенитальные заболевания, негативное влияние которых на течение беременности и её исход не вызывает сомнений. Гравидарные изменения в выделительной системе способствуют возникновению и обострению имеющегося пиелонефрита, цистита. В таблице 15 представлены данные о частоте встречаемости данных заболеваний в анамнезе по группам.

Статистически значимых отличий между группами не выявлено. Отмечается незначительный рост частоты указанных заболеваний с увеличением срока беременности.

Таблица 15.

Наличию в анамнезе воспалительных заболеваний мочевого пузыря

Пиелонефрит, цистит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	66 (75,9%)	21 (72,4%)	58 (76,3%)	111 (68,1%)	17 (65,4%)	273 (71,7%)
да	21 (24,1%)	8 (27,6%)	18 (23,7%)	52 (31,9%)	9 (34,6%)	108 (28,4%)
Всего	87 (100,0%)	29 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	381 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		0,80	0,55	0,24	0,32	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Артериальная гипертензия может осложнять течение беременности, повышая риск развития преэклампсии, задержки роста плода, и тем самым способствовать досрочному родоразрешению. В таблице 16 представлены данные по частоте встречаемости артериальной гипертензии в нашей когорте.

Таблица 16.

Сравнение групп по наличию в анамнезе артериальной гипертензии

АГ в анамнезе	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа N (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	77 (88,5%)	24 (80,0%)	67 (88,2%)	149 (91,4%)	26 (100,0%)	343 (89,8%)
да	10 (11,5%)	6 (20,0%)	9 (11,8%)	14 (8,6%)	0 (0,0%)	39 (10,2%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		0,35	1,0	0,50	0,11	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Статистически значимых отличий между группами не обнаружено. Частота встречаемости артериальной гипертензии невелика во всех группах, что, вероятно,

связано с преимущественно молодым возрастом пациенток в исследуемой когорте. Однако во 2 группе процент данного заболевания всё же выше, чем в остальных. Вероятно, с этим связана высокая частота индуцированных родов в сроке 28 – 30 недель 6 дней.

3.3 Особенности течения настоящей беременности

Помимо анамнестических данных факторами риска развития преждевременных родов являются особенности течения настоящей беременности. Несомненно, важнейшую роль в определении дальнейшей «судьбы» беременности играют процессы формирования плаценты. Первая «волна» инвазии цитотрофобласта возникает в сроке 6-8 недель и завершается к 12 неделям беременности. Она характеризуется инвазией в стенку спиральных артерий, вскрытием их просвета, становлением маточно-плацентарной гемодинамики. То есть к концу эмбрионального периода маточно-плацентарный кровоток сформирован. После некоторой паузы в сроке 16-18 недель наблюдается вторая «волна» инвазии цитотрофобласта, что приводит к расширению просвета миометрального сегмента спиральных артерий, возрастанием объёма кровотока по ним. Если в I триместре интенсивно растут провизорные органы эмбриона (главным образом, плацента), то во II триместре возрастают темпы роста плода в связи с усилением маточно-плацентарного кровотока. Воздействие повреждающих факторов в периоды инвазии цитотрофобласта может привести к формированию плацентарной недостаточности, преэклампсии, досрочному прерыванию беременности.

Результаты сравнения групп по наличию угрозы прерывания беременности в период первой «волны» инвазии цитотрофобласта представлены в таблице 17.

Диагностика данного состояния проводится при наличии сочетания болей внизу живота с кровянистыми выделениями из половых путей или ретрохориальной гематомой при ультразвуковом исследовании.

Каждая четвёртая пациентка, родившая досрочно, находилась на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности в I триместре в нашей когорте. Несколько реже данное осложнение отмечалось в группе контроля (каждая пятая женщина). Однако статистически значимых различий выявлено не было.

Далее сравнили группы по частоте обнаружения угрозы прерывания во II триместре (таблица 18).

Таблица 17.

Сравнение групп по наличию угрозы прерывания беременности в 1 «волну» инвазии цитотрофобласта

1 волна инвазии цитотрофобласта	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	63 (72,4%)	22 (73,3%)	55 (72,7%)	122 (74,9%)	21 (80,8%)	283 (74,1%)
да	24 (27,6%)	8 (26,7%)	21 (27,7%)	41 (25,2%)	5 (19,2%)	99 (25,9%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		1,0	1,0	0,76	0,45	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Из представленных данных (таблица 18) следует, что различия значимы между 1 и 5 группами ($p_{1-5} = 0,007$), то есть при наличии признаков угрозы прерывания беременности во 2 «волну» инвазии цитотрофобласта шанс родить в сверхранние сроки в 4,2 раза выше, чем в срок. Статистически значимых отличий между 1 и 2, 3, 4 группами выявлено не было. Таким образом, данное осложнение нельзя рассматривать в качестве фактора риска лишь сверхранных преждевременных родов.

Немаловажным фактором риска недонашивания беременности является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Согласно «Клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность» (2021), под ИЦН понимают укорочение шейки матки менее 25 мм и/или дилатация цервикального канала на всём протяжении более 10 мм при отсутствии клинической картины преждевременных родов в сроке беременности менее 37 недель. Данные о частоте встречаемости данного состояния по группам представлены в таблице 19.

Таблица 18.

Сравнение групп по наличию угрозы прерывания беременности
во 2 «волну» инвазии цитотрофобласта

2 волна инвазии цитотрофобласта	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	56 (64,4%)	22 (73,3%)	52 (68,4%)	112 (68,7%)	23 (88,5%)	265 (69,4%)
да	31 (35,63%)	8 (26,7%)	24 (31,6%)	51 (31,3%)	3 (11,5%)	117 (30,6%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		1,52	1,20	1,22	4,24	
95% доверит. интервал ОШ		0,61-3,82	0,62-2,30	0,70-2,11	1,18-15,27	
Значимость различий с 1 группой, p		0,50	0,62	0,48	0,007	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 19.

Сравнение групп по наличию истмико-цервикальной недостаточности

ИЦН	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	62 (71,3%)	23 (76,7%)	66 (86,8%)	138 (84,7%)	26 (100,0%)	315 (82,5%)
да	25 (28,7%)	7 (23,3%)	10 (13,2%)	25 (15,3%)	0 (0,0%)	67 (17,5%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		1,32	2,66	2,23		
95% доверит. интервал ОШ		0,50-3,48	1,18-5,99	1,19-4,18		
Значимость различий с 1 группой, p		0,64	0,021	0,012	0,00083	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Обращает на себя внимание наличие статистически значимых отличий между 1 и 3 ($p_{1-3} = 0,0021$), 1 и 4 ($p_{1-4} = 0,012$), а также 1 и 5 группами ($p_{1-5} < 0,001$). Кроме того, в таблице показано, что при наличии ИЦН риск сверхранных родов выше риска преждевременных в 2,6 раза, поздних преждевременных – в 2,2 раза. То есть данное осложнение беременности можно отнести к факторам риска прерывания беременности в очень ранние и ранние сроки (с 22 до 30 недель 6 дней). В качестве факторов риска истмико-цервикальной недостаточности и

преждевременных родов выделяют инфекционно-воспалительные и дисбиотические состояния влагалища во время беременности (таблица 20).

Таблица 20.

Сравнение групп по наличию инфекционно-воспалительных и дисбиотических состояний влагалища в течение настоящей беременности

Вагинит/бак. вагиноз	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа N (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	29 (33,3%)	12 (40,0%)	38 (50,0%)	64 (39,3%)	21 (80,8%)	164 (42,9%)
да	58 (66,7%)	18 (60,0%)	38 (50,0%)	99 (60,7%)	5 (19,2%)	218 (57,1%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		1,33	2,00	1,29	8,40	
95% доверит. интервал ОШ		0,57-3,14	1,06-3,77	0,75-2,23	2,87-24,55	
Значимость различий с 1 группой, p		0,51	0,038	0,41	0,00003	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

В таблице представлены данные о распространённости нарушений влагалищного микробиоценоза в течение беременности по группам. Обращает на себя внимание тот факт, что во всех группах преждевременных родов частота выявления указанных нарушений превышает 50%, тогда как в группе срочных родов составляет всего 19,23%. Выявлены близкие к порогу значимости различия между 1 и 3 ($p_{1-3} = 0,038$), 1 и 5 группами ($p_{1-5} < 0,001$). При наличии дисбиотических и инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища риск сверхранных родов выше риска преждевременных в 2 раза, срочных – в 8 раз (в исследуемой когорте).

Специфическим осложнением гестационного процесса, приводящим к досрочному прерыванию беременности, является преэклампсия (таблица 21).

В соответствии с приведёнными данными (таблица 21) наибольшая частота гипертензивных расстройств при беременности наблюдается во 2 и 3 группах. Вероятно, именно с этими осложнениями связана высокая доля индуцированных

родоразрешений в группах ранних и преждевременных родов. Различия близки к значимым между 1 и 3 группой ($p_{1-3} = 0,033$).

Есть мнение, что острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей также могут повлиять на продолжительность беременности. В таблице 22 представлены данные нашего исследования:

Таблица 21.

Сравнение групп по наличию тяжёлой преэклампсии

Тяжёлая преэклампсия	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	78 (89,7%)	23 (76,7%)	58 (76,3%)	142 (87,1%)	26 (100,0%)	327 (85,6%)
да	9 (10,3%)	7 (23,3%)	18 (23,7%)	21 (12,9%)	0 (0,0%)	55 (14,4%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		0,38	0,37	0,78		
95% доверит. интервал ОШ		0,13-1,13	0,16-0,89	0,34-1,79		
Значимость различий с 1 группой, p		0,11	0,033	0,68	0,11	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Очевидно, что значимые отличия отсутствуют. Доля заболевших сходна в группах сверхранних, поздних преждевременных и срочных родов. Следовательно, основываясь на собственных результатах, острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей не являются фактором риска сверхранних родов.

Таблица 22.

Сравнение групп по наличию острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей во время беременности

ОРЗ ВДП	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	66 (75,9%)	26 (86,7%)	65 (85,5%)	124 (76,1%)	20 (76,9%)	301 (78,8%)
да	21 (24,1%)	4 (13,3%)	11 (14,5%)	39 (23,9%)	6 (23,1%)	81 (21,2%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		0,30	0,17	1,0	1,0	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Продолжая тему экстрагенитальных заболеваний, осложняющих течение беременности, нельзя не отметить влияние анемии (таблица 23). Наиболее часто у беременных отмечают железодефицитную анемию, что связано с возрастанием потребностей для роста плода и плаценты при неадекватном восполнении с пищей или нарушением усвоения в результате заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Таблица 23.

Сравнение групп по наличию анемии в течение беременности

Анемия	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	43 (49,4%)	16 (53,3%)	39 (51,3%)	71 (43,6%)	14 (53,9%)	183 (47,9%)
да	44 (50,6%)	14 (46,7%)	37 (48,7%)	92 (56,4%)	12 (46,2%)	199 (52,1%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		1,17	1,08	0,79	1,19	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Следует отметить, что тяжёлая анемия в исследуемой когорте не наблюдалась. Во всех группах преждевременных родов встречались единичные случаи заболевания средней степени тяжести. В целом, из таблицы следует, что значимые отличия между группами отсутствуют, а распространённость анемии в группах сравнения и контроля достаточно высока – порядка 50%.

Как минимум 3 раза (в скрининговые сроки) в течение беременности пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование фето-плацентарного комплекса с доплерометрией. Это необходимо для своевременного выявления нарушений маточно-фето-плацентарного кровообращения и диагностики задержки роста плода.

Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики является ранним предиктором гипертензивных расстройств, фето-плацентарной недостаточности вплоть до антенатальной гибели плода (таблица 24).

В таблице показано наличие значимых отличий между 1 и 2 группами ($p_{1-2} = 0,0051$). То есть НМПГ значимо чаще встречалось в группе ранних родов.

Имеется прямая зависимость между уровнем артериального давления и показателями кровотока в маточных артериях. Поэтому обнаруженное различие не является случайным: во 2 группе артериальная гипертензия отмечалась более часто.

Что касается нарушений фето-плацентарной гемодинамики, то сравнение групп также продемонстрировало существование статистически значимых отличий между 1 и 2 группами ($p_{1-2} = 0,048$), а также между 1 и 5 группами ($p_{1-5}=0,02$) (таблица 25).

Таблица 24.

Сравнение групп по наличию нарушений маточно-плацентарной гемодинамики

НМПГ	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	68 (78,2%)	15 (50,0%)	56 (73,7%)	126 (77,3%)	24 (92,3%)	289 (75,7%)
да	19 (21,8%)	15 (50,0%)	20 (26,3%)	37 (22,7%)	2 (7,7%)	93 (24,4%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		0,28	0,78	0,95	3,35	
95% доверит. интервал ОШ		0,12-0,67	0,38-1,61	0,51-1,78	0,73-15,48	
Значимость различий с 1 группой, p		0,0051	0,58	1,0	0,15	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 25.

Сравнение групп по наличию нарушений фето-плацентарной гемодинамики

НФПГ	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	71 (81,6%)	19 (63,3%)	56 (73,7%)	132 (81,0%)	26 (100,0%)	304 (79,6%)
да	16 (18,4%)	11 (36,7%)	20 (26,3%)	31 (19,0%)	0 (0,0%)	78 (20,4%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		0,39	0,63	0,96		
95% доверит. интервал ОШ		0,16-0,98	0,30-1,33	0,49-1,87		
Значимость различий с 1 группой, p		0,048	0,26	1,0	0,020	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Из этого следует, что индукция родов во 2 группе была обусловлена не только показаниями со стороны матери в виде артериальной гипертензии, но и показаниями со стороны плода в виде нарушений фето-плацентарной гемодинамики.

Нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод», определяемые при доплерометрии, в конечном счёте приводят к задержке роста плода (таблица 26).

Таблица 26.

Сравнение групп по наличию задержки роста плода

ЗРП	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	75 (86,2%)	22 (73,3%)	55 (72,4%)	135 (82,8%)	25 (96,2%)	312 (81,7%)
да	12 (13,8%)	8 (26,7%)	21 (27,6%)	28 (17,2%)	1 (3,9%)	70 (18,3%)
Всего	87 (100,0%)	30 (100,0%)	76 (100,0%)	163 (100,0%)	26 (100,0%)	382 (100,0%)
ОШ с первой группой		0,44	0,42	0,77	4,00	
95% доверит. интервал ОШ		0,16-1,21	0,19-0,92	0,37-1,61	0,49-32,33	
Значимость различий с 1 группой, p		0,16	0,033	0,59	0,29	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

В таблице показано наличие значимых отличий между 1 и 3 группами ($p_{1-3} = 0,033$). Вероятно, большое количество плодов с задержкой роста в 3 группе связано с высокой частотой тяжёлых преэклампсий среди пациенток данной группы (что было показано ранее).

3.4 Сравнительная характеристика морфологических изменений в последе

После родоразрешения все последы были подвергнуты патоморфологическому исследованию. С целью выявления особенностей в плаценте мы провели статистический анализ результатов по группам.

Среди морфологических свойств мы сравнивали нарушение созревания ворсин, расстройства кровообращения в плаценте, наличие и выраженность компенсаторно-приспособительных реакций.

Среди вариантов патологической незрелости ворсин чаще встречалось диссоциированное нарушение созревания ворсин, несколько реже облитерационная ангиопатия, хорангиоматоз был отмечен только в плацентах пациенток 1 группы (таблица 27).

Таблица 27.

Сравнение групп по наличию диссоциированного созревания ворсин

Нарушение созревания ворсин в плаценте	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	10 (14,5%)	4 (22,22%)	19 (52,8%)	40 (43,5%)	24 (92,3%)	97 (40,3%)
да	59 (85,5%)	14 (77,8%)	17 (47,2%)	52 (56,6%)	2 (7,7%)	144 (59,8%)
Всего	69 (100,0%)	18 (100,0%)	36 (100,0%)	92 (100,0%)	26 (100,0%)	241 (100,0%)
ОШ с первой группой		1,69	6,59	4,54	70,80	
95% доверит. интервал ОШ		0,46-6,17	2,58-16,83	2,07-9,97	14,43-347,41	
Значимость различий с 1 группой, p		0,47	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Данные таблицы наглядно демонстрируют статистическую значимость отличий между 1 и 3, 1 и 4, 1 и 5 группами ($p_{1-3}, p_{1-4}, p_{1-5} < 0,001$). Таким образом, нарушение созревания ворсин в плаценте может способствовать сверхранным преждевременным родам. В нашем исследовании его обнаружение повышает риск сверхранных родов по сравнению со срочными в 70 раз.

Из таблицы 28 следует, что облитерационная ангиопатия значимо чаще встречается при сверхранных родах, чем при поздних преждевременных и срочных ($p_{1-4}, p_{1-5} < 0,001$). Отличий со 2 и 3 группами не выявлено, возможно, потому, что, по данным литературы, данный вариант поражения сосудов часто сопутствует гипертензивным расстройствам, а их количество в этих группах максимально.

Сравнение групп по наличию облитерационной ангиопатии

Созревание ворсин в плаценте	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	19 (27,9%)	8 (44,4%)	6 (16,7%)	53 (58,2%)	21 (80,8%)	107 (44,8%)
да	49 (72,1%)	10 (55,6%)	30 (83,3%)	38 (41,8%)	5 (19,2%)	132 (55,2%)
Всего	68 (100,0%)	18 (100,0%)	36 (100,0%)	91 (100,0%)	26 (100,0%)	239 (100,0%)
ОШ с первой группой		2,06	0,52	3,60	10,83	
95% доверит. интервал ОШ		0,71-6,02	0,19-1,44	1,83-7,06	3,57-32,86	
Значимость различий с 1 группой, p		0,25	0,24	<0,001	<0,001	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Расстройства кровообращения в плаценте представлены ишемией, тромбозом межворсинчатых пространств, инфарктами. Эти изменения могут быть следствием инфекционных поражений, иммунологического конфликта, спазма сосудов при гипертензивных состояниях, кровотечения при преждевременной отслойке плаценты (таблица 29).

При сравнении данных по группам статистически значимые отличия выявлены только между 1 и 4, 1 и 5 группами ($p_{1-4}, p_{1-5} < 0,001$). Расстройство кровообращения в плаценте является следствием осложнений беременности: преэклампсии, инфекционного повреждения, иммунологического конфликта. Чем больше срок беременности на момент родов, тем меньшим было число осложнений, что уже было показано выше.

Наибольший интерес представляют результаты сравнения групп по наличию и выраженности компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте. Они представлены в таблице 30.

В таблице показано, что статистически очень высоко значимые различия выявлены при сравнении 1 группы со всеми остальными ($p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}, p_{1-5} < 0,001$). Это означает, что чем хуже выражены компенсаторно-приспособительные реакции (вплоть до их отсутствия), тем раньше прервётся беременность.

Таблица 29.

Сравнение групп по наличию расстройства кровообращения в плаценте

Расстройства кровообращения в плаценте	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	3 (4,4%)	3 (16,7%)	5 (13,9%)	31 (33,7%)	18 (69,2%)	60 (24,9%)
да	66 (95,7%)	15 (83,3%)	31 (86,1%)	61 (66,3%)	8 (30,8%)	181 (75,10%)
Всего	69 (100,0%)	18 (100,0%)	36 (100,0%)	92 (100,0%)	26 (100,0%)	241 (100,0%)
ОШ с первой группой		4,40	3,55	11,18	49,50	
95% доверит. интервал ОШ		0,81-23,98	0,80-15,80	3,25-38,45	11,90-205,94	
Значимость различий с 1 группой, p		1,0	0,12	<0,001	<0,001	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 30.

Сравнение групп по состоянию компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте

Компенсаторно-приспособительные реакции	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	28 (39,4%)	7 (38,9%)	5 (13,9%)	5 (5,3%)	0 (0,0%)	45 (18,5%)
Слабо выражены	34 (47,9%)	2 (11,1%)	15 (41,7%)	10 (10,6%)	0 (0,0%)	61 (25,1%)
Умеренно выражены	9 (12,7%)	9 (50,0%)	16 (44,4%)	79 (84,0%)	24 (100,0%)	137 (56,38%)
Всего	71 (100,0%)	18 (100,0%)	36 (100,0%)	94 (100,0%)	24 (100,0%)	243 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		0,00083	0,00042	0,00000	0,00000	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Критерий Хи квадрат с учетом поправки Бонферрони.

Большое внимание в отечественной и зарубежной литературе уделяется влиянию инфекционного фактора на течение и исход беременности. Инфицирование фето-плацентарного комплекса может происходить восходящим или гематогенным путём. Что находит своё подтверждение при исследовании плаценты после родов.

В таблице 31 представлена распространённость гистологического хориоамнионита по группам.

В таблице показана очень высокая распространённость хориоамнионита во всех группах, включая контрольную с неосложнёнными срочными родами. Это можно объяснить существующими отличиями между гистологическим и клиническим хориоамнионитом. В отсутствие клинических проявлений серозный хориоамнионит является следствием физиологического процесса отделения последа. Значимых отличий между группами выявлено не было, что позволяет предположить отсутствие в большинстве наблюдений инфекционно-воспалительного процесса в хориальной пластинке и оболочках.

Таблица 31.

Сравнение групп по наличию гистологического хориоамнионита

Хориоамнионит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	11 (15,5%)	1 (5,9%)	9 (25,0%)	22 (23,7%)	8 (30,8%)	51 (21,0%)
да	60 (84,5%)	16 (94,1%)	27 (75,0%)	71 (76,3%)	18 (69,2%)	192 (79,0%)
Всего	71 (100,0%)	17 (100,0%)	36 (100,0%)	93 (100,0%)	26 (100,0%)	243 (100,0%)
Значимость различий с 1 группой, p		0,45	0,29	0,24	0,15	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

В непосредственном контакте с амнионом находится децидуальная оболочка. В таблице 32 представлены данные о наличии децидуита.

Статистически значимые различия выявлены между 1 и 3 ($p_{1-3} = 0,011$), 1 и 4 ($p_{1-4} < 0,001$), 1 и 5 группами ($p_{1-5} < 0,001$). Что, по нашему мнению, во-первых, доказывает отсутствие клинического хориоамнионита в большинстве наблюдений, так как лейкоцитарная инфильтрация хориальной пластинки и амниона осуществляется материнскими нейтрофилами из децидуа, во-вторых, указывает на участие инфекционно-воспалительного фактора в генезе сверхранных и ранних преждевременных родов.

Сравнение групп по наличию децидуита

Децидуит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	13 (18,3%)	4 (23,5%)	15 (41,7%)	40 (43,0%)	20 (83,3%)	92 (38,2%)
да	58 (81,7%)	13 (76,5%)	21 (58,3%)	53 (57,0%)	4 (16,7%)	149 (61,8%)
Всего	71 (100,0%)	17 (100,0%)	36 (100,0%)	93 (100,0%)	24 (100,0%)	241 (100,0%)
ОШ с первой группой		1,37	3,19	3,37	22,31	
95% доверит. интервал ОШ		0,38-4,90	1,30-7,80	1,63-6,97	6,52-76,36	
Значимость различий с 1 группой, p		0,73	0,011	<0,001	<0,001	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

При восходящем инфицировании следующей локализацией воспалительного процесса является межворсинчатое пространство. В таблице 33 представлены данные нашего исследования по распространённости интервиллезита.

Таблица 33.

Сравнение групп по наличию интервиллезита

Интервиллезит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	15 (21,1%)	6 (35,3%)	11 (30,6%)	42 (45,2%)	19 (79,2%)	93 (38,6%)
да	56 (78,9%)	11 (64,7%)	25 (69,4%)	51 (54,8%)	5 (20,8%)	148 (61,4%)
Всего	71 (100,0%)	17 (100,0%)	36 (100,0%)	93 (100,0%)	24 (100,0%)	241 (100,0%)
ОШ с первой группой		2,04	1,64	3,07	14,19	
95% доверит. интервал ОШ		0,65-6,41	0,66-4,08	1,53-6,20	4,55-44,27	
Значимость различий с 1 группой, p		0,2	0,34	0,002	<0,001	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Статистически значимые отличия обнаружены между 1 и 4 ($p_{1-4} = 0,0016$), 1 и 5 группами ($p_{1-5} < 0,001$). Из этого можно сделать вывод о том, что восходящее

инфицирование способствует преждевременным родам.

Однако кроме восходящего пути распространения инфекции существует и гематогенный. В этом случае воспалительный процесс локализуется в ворсинах (таблица 34).

Таблица 34.

Сравнение групп по наличию виллузита в плаценте

Виллузит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	23 (32,4%)	10 (58,8%)	25 (69,4%)	70 (75,3%)	26 (100,0%)	154 (63,4%)
да	48 (67,6%)	7 (41,2%)	11 (30,6%)	23 (24,7%)	0 (0,0%)	89 (36,6%)
Всего	71 (100,0%)	17 (100,0%)	36 (100,0%)	93 (100,0%)	26 (100,0%)	243 (100,0%)
ОШ с первой группой		2,98	4,74	6,35		
95% доверит. интервал ОШ		1,01-8,83	2,00-11,28	3,20-12,60		
Значимость различий с 1 группой, p		0,54	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Данные таблицы наглядно показывают статистически очень высоко значимые отличия между 1 и 3, 1 и 4, 1 и 5 группами. Следовательно, гематогенное инфицирование содействует более раннему завершению беременности.

При дальнейшем распространении инфекционного агента происходит поражение пуповины: при восходящем пути – фуникулит, при гематогенном – флебит и артериит (таблица 35).

Данные таблицы демонстрируют высокосignificant отличия между группой сверхранних родов и всеми остальными. Обнаружение фуникулита свидетельствует о высоком риске восходящего внутриутробного инфицирования плода. Возможно, этим объясняется высокая частота неблагоприятных исходов для новорождённых при сверхранних родах.

Обращает на себя внимание большая частота встречаемости флебита пуповины состояния в 1 группе, однако значимые отличия выявлены только с 4 и 5 группами ($p_{1-4}, p_{1-5} < 0,05$) (таблица 36).

Сравнение групп по наличию фуникулита

Фуникулит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	38 (53,5%)	17 (94,4%)	33 (91,7%)	88 (94,6%)	26 (100,0%)	202 (82,8%)
да	33 (46,5%)	1 (5,6%)	3 (8,3%)	5 (5,4%)	0 (0,0%)	42 (17,2%)
Всего	71 (100,0%)	18 (100,0%)	36 (100,0%)	93 (100,0%)	26 (100,0%)	244 (100,0%)
ОШ с первой группой		14,76	9,55	15,28		
95% доверит. интервал ОШ		1,86-117,00	2,68-34,04	5,54-42,16		
Значимость различий с 1 группой, p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Вена пуповины поражается первой, следующим этапом гематогенного распространения инфекции является артериит. Обнаружение артериита пуповины свидетельствует о высоком риске неблагоприятного перинатального исхода (таблица 37).

Таблица 36.

Сравнение групп по наличию флебита пуповины

Флебит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	52 (73,2%)	17 (94,4%)	30 (83,3%)	89 (95,7%)	26 (100,0%)	214 (87,7%)
да	19 (26,8%)	1 (5,6%)	6 (16,7%)	4 (4,3%)	0 (0,0%)	30 (12,3%)
Всего	71 (100,0%)	18 (100,0%)	36 (100,0%)	93 (100,0%)	26 (100,0%)	244 (100,0%)
ОШ с первой группой		6,21	1,83	8,13		
95% доверит. интервал ОШ		0,77-49,93	0,66-5,08	2,62-25,20		
Значимость различий с 1 группой, p		0,063	0,33	<0,001	0,003	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

Выявлены статистически значимые отличия между первой и остальными группами ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5} < 0,05$). Этим фактом можно объяснить высокую частоту внутриутробного инфицирования у детей с экстремально низкой массой тела, приводящего к неблагоприятному исходу.

Таблица 37.

Сравнение групп по наличию артериита пуповины

Артериит	1 группа n (%)	2 группа n (%)	3 группа n (%)	4 группа n (%)	5 группа n (%)	Всего n (%)
Нет	56 (78,9%)	18 (100,0%)	34 (94,4%)	90 (96,8%)	26 (100,0%)	224 (91,8%)
да	15 (21,1%)	0 (0,0%)	2 (5,6%)	3 (3,2%)	0 (0,0%)	20 (8,2%)
Всего	71 (100,0%)	18 (100,0%)	36 (100,0%)	93 (100,0%)	26 (100,0%)	244 (100,0%)
ОШ с первой группой			4,55	8,04		
95% доверит. интервал ОШ			0,98-21,15	2,23-29,01		
Значимость различий с 1 группой, p		0,034	0,049	<0,001	0,009	

Примечание: $p < 0,012$ уровень значимости различий между группами. Точный двусторонний критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони.

3.5 Факторы риска спонтанных и индуцированных преждевременных родов

Как было сказано выше, в каждой группе присутствовали как индуцированные, так и роды со спонтанным началом. Подгруппа спонтанных родов объединяет в себе пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек и женщин с развитием регулярной родовой деятельности на фоне целого плодного пузыря. Нами был проведён корреляционный анализ для оценки влияния факторов риска отдельно в подгруппах спонтанных и индуцированных родов. Результаты представлены в таблице 38.

Из таблицы следует, что общими факторами для подгрупп, влияющими на продолжительность беременности, являются изменения в плаценте. В то же время в подгруппе спонтанных родов нами выявлены новые, не описанные ранее, высоко значимые факторы ($p < 0,001$): ПРПО и длительность безводного промежутка.

Корреляционные связи показателей со сроком беременности на момент родоразрешения при самопроизвольных и индуцированных родах

Сопоставляемые показатели: срок беременности на момент родоразрешения и следующие показатели	Неиндуцированные роды (n=258)		Индуцированные роды (n=124)	
	Коэфф. корреляции Спирмена r	Значимость коэфф. корреляции p	Коэфф. корреляции Спирмена r	Значимость коэфф. корреляции p
Место жительства	0,19	0,002		
Паритет	-0,17	0,007		
Воспалительные заболевания верхних отделов	-0,17	0,007		
ИЦН	-0,21	<0,001		
Лейкоциты	-0,24	<0,001	-0,26	0,008
Длительность безводного периода	-0,44	<0,001		
ПРПО	-0,32	<0,001		
Нарушение созревания ворсин в плаценте	-0,44	<0,001		
Поражение сосудов плаценты	-0,39	<0,001		
Отложение фибриноида	-0,33	<0,001		
Нарушение кровообращения в плаценте	-0,46	<0,001	-0,30	0,01
Компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте	0,70	<0,001	0,44	<0,001
Хориоамнионит	-0,21	<0,001		
Виллузит	-0,55	<0,001		
Интервиллезит	-0,46	<0,001		
Децидуит	-0,40	<0,001		
Фуникулит	-0,43	<0,001	-0,34	0,003
Артериит	-0,32	<0,001		
Флебит	-0,33	<0,001		

Указанные для них числовые значения имеют отрицательный знак, так же как в случае с паритетом, воспалительными заболеваниями верхних отделов половой системы, ИЦН и изменениями в плаценте. Это свидетельствует о негативном влиянии на продолжительность беременности. Единственным признаком в таблице, способствующим пролонгированию гестации, являются компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте. Отдельно корреляционный анализ был проведён для 1 группы, предварительно разделённой на подгруппы спонтанных и

индуцированных родов (таблица 39).

Таблица 39.

Корреляционные связи показателей с наличием сверхранных родов при самопроизвольных и индуцированных родах

Сопоставляемые показатели: пациенты 1 группы и следующие показатели	Неиндуцированные роды		Индуцированные роды	
	Коэфф. корреляции Спирмена r	Значимость коэфф. корреляции p	Коэфф. корреляции Спирмена r	Значимость коэфф. корреляции p
Место жительства	0,16	0,01	0,28	0,001
Паритет				
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	0,18	0,003		
Выкидыш			0,23	0,009
Воспалительные заболевания верхних отделов				
ИЦН	0,16	0,008		
Лейкоциты				
Длительность безводного периода	0,24	<0,001		
ПРПО				
Нарушение созревания ворсин в плаценте	0,38	<0,001		
Поражение сосудов плаценты	0,32	<0,001		
Отложение фибриноида	0,27	<0,001		
Нарушение кровообращения в плаценте	0,38	<0,001		
Компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте	-0,65	<0,001	-0,40	<0,001
Хориоамнионит				
Виллузит	0,50	<0,001		
Интервиллезит	0,31	<0,001		
Децидуит	0,38	<0,001		
Фуникулит	0,48	<0,001	0,53	<0,001
Артериит	0,31	<0,001		
Флебит	0,26	<0,001	0,32	0,005

Общим для двух подгрупп является наличие прямой корреляционной связи между развитием сверхранных родов и воспалительными изменениями в пуповине и её сосудах, а также обратной корреляционной зависимости с выраженностью компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте. Как и было описано выше, невынашивание беременности в анамнезе повышает риск развития сверхранных родов. Но интересным является то, что в подгруппе спонтанных прерываний акушерско-гинекологический анамнез отягощён неразвивающимися беременностями, а в подгруппе индуцированных родов – самопроизвольными абортами. Но не только отдельно взятые факторы риска способствуют преждевременным родам. Значительно чаще в практической деятельности мы сталкиваемся с сочетанным влиянием различных обстоятельств, которые могут действовать однонаправлено, потенцируя эффекты друг друга, или разнонаправлено.

Для установления связи между описанными выше факторами, а также определения тесноты этой связи, выполнен расчёт коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Чем ближе модуль коэффициента к 1, тем теснее связь. Если числовое значение коэффициента положительное, то связь между признаками прямая, если же отрицательное, то обратная. В таблице 40 представлены результаты проведённого анализа.

Обращает на себя внимание статистически высоко значимая обратная корреляционная зависимость между выраженностью компенсаторно-приспособительных реакций и другими изменениями в плаценте, а также однонаправленное влияние нарушения созревания ворсин и воспалительных изменений в последе. Также обнаружена прямая корреляционная связь между лейкоцитозом периферической крови матери и воспалением в пуповине и в артерии пуповины.

Таблица 40.

Ранговые корреляции Спирмена (отмеченные корреляции значимы при уровне $p < 0,05$)

	Паритет	ИЦН	Лейкоциты	Нарушение созревания ворсин в плаценте	Поражение сосудов плаценты	Отложение фибриноида	Нарушение кровообращения в плаценте	КПР	Виллузит	Интервиллезит	Децидуит	Фуникулит	Артериит	Флебит
Паритет	1,00	0,02	-0,01	0,10	0,09	0,10	0,12	-0,22	0,02	0,04	0,14	0,15	0,07	0,07
ИЦН	0,02	1,00	0,00	0,10	-0,08	0,10	0,06	-0,02	0,14	-0,00	0,01	0,14	0,03	0,03
Лейкоциты	-0,01	0,00	1,00	0,11	-0,03	0,01	-0,03	-0,16	0,09	0,06	0,11	0,21	0,16	0,14
Нарушение созревания ворсин в плаценте	0,10	0,10	0,11	1,00	0,01	0,33	0,29	-0,34	0,43	0,34	0,46	0,28	0,15	0,16
Поражение сосудов плаценты	0,09	-0,08	-0,03	0,01	1,00	-0,04	0,22	-0,20	0,08	0,04	0,03	0,05	-0,00	0,04
Отложение фибриноида	0,10	0,10	0,01	0,33	-0,04	1,00	0,32	-0,34	0,47	0,13	0,35	0,10	-0,13	-0,18
Нарушение кровообращения в плаценте	0,12	0,06	-0,03	0,29	0,22	0,32	1,00	-0,28	0,28	0,12	0,32	0,21	0,10	0,13
Компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте	-0,22	-0,02	-0,16	-0,34	-0,20	-0,34	-0,28	1,00	-0,45	-0,32	-0,47	-0,38	-0,14	-0,15
Виллузит	0,02	0,14	0,09	0,43	0,08	0,47	0,28	-0,45	1,00	0,61	0,53	0,42	0,27	0,23
Интервиллезит	0,04	-0,00	0,06	0,34	0,04	0,13	0,12	-0,32	0,61	1,00	0,45	0,30	0,24	0,27
Децидуит	0,14	0,01	0,11	0,46	0,03	0,35	0,32	-0,47	0,53	0,45	1,00	0,29	0,21	0,17
Фуникулит	0,15	0,14	0,21	0,28	0,05	0,10	0,21	-0,38	0,42	0,30	0,29	1,00	0,62	0,62
Артериит	0,07	0,03	0,16	0,15	-0,00	-0,13	0,10	-0,14	0,27	0,24	0,21	0,62	1,00	0,80
Флебит	0,07	0,03	0,14	0,16	0,04	-0,18	0,13	-0,15	0,23	0,27	0,17	0,62	0,80	1,00

3.6 Модель прогнозирования сверхранных преждевременных родов

Для выявления совокупности признаков, наиболее выделяющих пациенток 1 группы из остальной когорты, был использован метод логистической регрессии, позволяющий прогнозировать вероятность развития спонтанных сверхранных преждевременных родов. Для построения модели были использованы факторы, имеющие значимые корреляции с признаком принадлежности пациентки к подгруппе спонтанных сверхранных родов (таблица 41). Значимость модели $p < 0,001$. Матрица классификации модели представлена в таблице 42.

Таблица 41.

Показатели, включённые в прогностическую модель развития спонтанных сверхранных родов

<u>Независимые показатели</u>	Кодировка признака
ИЦН	0 нет, 1 есть
Поражение сосудов плаценты	0 нет, 1 есть
Компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте	0 - нет, 1 - слабые, 2 - умеренные
Виллизит	0 нет, 1 есть
Нарушение кровообращения в плаценте	0 нет, 1 есть
<u>Зависимый показатель</u>	
Принадлежность пациентки к 1 группе (подгруппе спонтанных родов)	0 - нет, 1 - да

Общее количество пациенток в таблице ($n = 168$) несколько меньше, чем количество пациенток, включённых в исследование ($n = 258$), это связано с отсутствием в медицинской документации результатов патоморфологического анализа последа у 11 женщин 1 группы и у 79 женщин 2-5 групп.

Таблица 42.

Матрица классификации для пациенток 1 и 2-5 групп подгрупп спонтанных родов в модели логит регрессии

Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы				
Принадлежность к группам	% совпадений	2-5 группа	1 группа	Всего
2-5 группы	91,2	103	10	113
1 группа	69,1	17	38	55
Всего	83,9	120	48	168

Из таблицы следует, что чувствительность модели составила 69,1% (из 55 пациенток 1 группы сверхранные роды спрогнозированы верно у 38), специфичность модели – 91,2%.

Для проверки эффективности созданной модели и выбора оптимального соотношения чувствительности и специфичности прогноза построена ROC-кривая (рисунок 18).

На рисунке ось ординат показывает процент верно классифицированных положительных примеров (TPR), что соответствует чувствительности. Ось абсцисс отражает долю ложноположительных результатов прогнозирования (FPR), величина $(1 - FPR)$ является специфичностью. Качество прогностической модели оценивают как площадь под ROC-кривой - AUC (area under the curve). Чем выше значение AUC, тем лучше качество модели: в нашем случае качество модели отличное (AUC= 0,92).

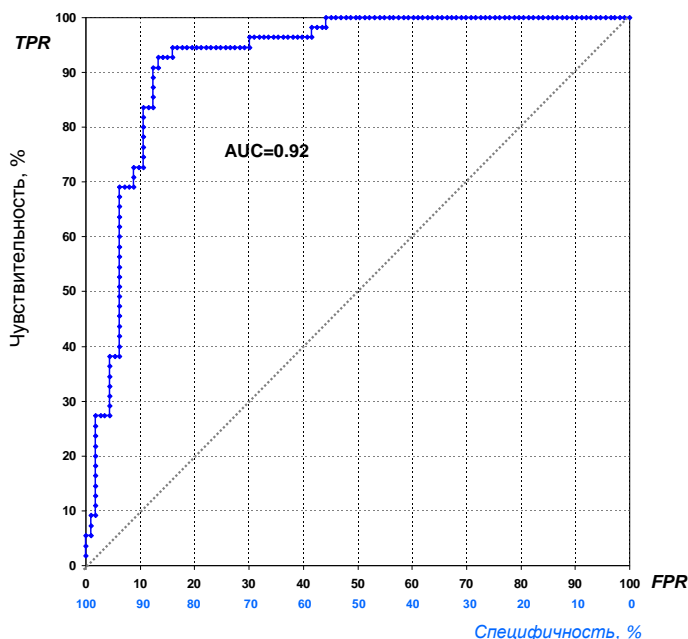


Рисунок 18. ROC-кривая. Результаты бинарной прогностической модели

Для прогнозирования спонтанных сверхранных преждевременных родов среди исследуемой когорты было необходимо использовать регрессионные коэффициенты модели, приведенные в таблице 43.

При этом используется следующее уравнение регрессии для n независимых переменных:

$$y = \exp(b_0 + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n) / (1 + \exp(b_0 + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n)),$$

где b_0 – регрессионная константа,
 $b_1 \dots b_n$ – регрессионные коэффициенты,
 $x_1 \dots x_n$ – независимые переменные.

Значение логит-регрессии находится в интервале от 0 до 1 и трактуется как вероятность наступления события (в нашем случае – спонтанных сверхранных преждевременных родов).

Таблица 43.

Регрессионные коэффициенты и значения их стандартных ошибок

	b_0	ИЦН	Поражение сосудов плаценты	Нарушение кровообращения в плаценте	КПР	Вилузит
Оценка	-2,08	1,58	1,20	1,78	-1,38	1,38
Стандартная ошибка	0,94	0,60	0,49	0,73	0,34	0,50
p-уров.	0,028	0,010	0,015	0,016	0,000	0,006

Построение подобной модели для индуцированных сверхранных родов встретило значительные сложности ввиду малого количества пациенток в подгруппе, а также слабых зависимостей между показателями и исходом.

Таким образом, в группу риска по развитию сверхранных преждевременных родов можно отнести повторнородящих с невынашиванием беременности, представленным чаще всего самопроизвольными абортами и неразвивающимися беременностями, цервицитом в анамнезе в сочетании с истмико-цервикальной недостаточностью в течение настоящей беременности. Влияние дефицита массы тела требует дальнейшего изучения.

Высокая распространённость неблагоприятных исходов для новорождённых при сверхранных родах может быть связана с частым внутриутробным инфицированием плода, что подтверждается обнаружением фуникулита и омфаловаскулита.

Спонтанное прерывание беременности в сроках от 22 до 27 недель 6 дней, вероятно, связано с отсутствием или слабой выраженностью компенсаторно-приспособительных реакций на фоне патологической незрелости ворсин и расстройств кровообращения в плаценте. Необходимость индукции сверхранных родов

возникает при сочетании инфекционно-воспалительного процесса в пуповине и отсутствием компенсаторно-приспособительных реакций в последе.

3.7 Исходы сверхранных преждевременных родов

Снижение смертности детей в возрасте до 5 лет является одной из Целей развития тысячелетия, официально принятых на Саммите Организации Объединённых Наций в 2000 году. Сверхранные преждевременные роды выделяются из общей когорты неслучайно, особое внимание к ним связано с высокой частотой неблагоприятных исходов для новорождённых. С момента принятия Российской Федерацией рекомендаций ВОЗ и перехода на новые критерии живорождения прошло уже более 5 лет, поэтому, наряду с ближайшими исходами, появились отдалённые результаты сверхранных родов. Мы неслучайно включили в ретроспективный анализ истории родов за 2011 год: с одной стороны, можно говорить о пятилетней выживаемости и последствиях для здоровья детей, с другой стороны, это необходимо для оценки влияния метода родоразрешения на отдалённый результат, так как единых правил и утверждённых клинических рекомендаций по ведению сверхранных родов в 2011 г. не было.

В таблице 44 представлены исходы для всех пациенток 1 группы:

Таблица 44.

Исходы для детей в 1 группе

Исход	Абсолютное число детей	%	Срок беременности М (SD)
Умерли в возрасте до 1 месяца	50	53,2	25,6 (1,0)
Умерли в возрасте от 1 месяца до 5 лет	6	6,4	26,0 (0,6)
Выжили (старше 5 лет)	38	40,4	26,7 (0,6)
Всего	94	100,0	26,1 (1,0)

Статистическая значимость различий в сроке беременности на момент родов между умершими в возрасте до 1 месяца и умершими в интервале от 1 месяца до 5 лет отсутствует ($p = 0,55$).

В то же время различия в сроке беременности на момент родов между умершими (срок – 26 недель и менее) и выжившими (срок беременности более 26 недель) детьми статистически высоко значимы ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что все дети, погибшие в неонатальном периоде, умерли от инфекционных осложнений – генерализованной внутриутробной инфекции или неонатального сепсиса. Дыхательные расстройства не являлись причиной смерти ни в одном из случаев, что говорит об успешном оказании помощи глубоко недоношенным детям.

Как было описано ранее, в 1 группе объединены роды со спонтанным началом и индуцированные родоразрешения. Разделив 1 группу на соответствующие подгруппы, дальнейшее сравнение проводили внутри подгрупп.

Известно, что проведение полного курса профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) повышает шанс недоношенного ребёнка на выживание. Введение кортикостероидов накануне родов показано с 24 недель беременности. В нашей когорте только 1 пациентка не достигла указанного срока. Все остальные подлежали проведению профилактики РДС, но не всем пациенткам она была проведена ввиду нехватки времени вследствие различных причин - активной родовой деятельности на момент поступления, кровотечения, тяжёлой преэклампсии. В таблицах представлены сведения об исходах для новорождённых при сверхранных преждевременных родах в зависимости от профилактического введения кортикостероидов (таблица 45, 46).

Таблица 45.

Исходы при спонтанных СПР в зависимости от проведения/отсутствия профилактики РДС

Исход	Спонтанные роды без проведения РДС	Спонтанные роды с проведением РДС	Всего	р, уровень значимости
Умерли до 1 месяца	10 (71,4%)	28 (49,1%)	38 (53,5%)	0,15
Умерли в возрасте от 1 месяца до 5 лет	0 (0,0%)	5 (8,8%)	5 (7,0%)	
Выжили (старше 5 лет)	4 (28,6%)	24 (42,1%)	28 (39,4%)	
Всего	14 (100,0%)	57 (100,0%)	71 (100,0%)	

Статистически значимые отличия в обеих подгруппах отсутствуют. Но обращает на себя внимание, что как при спонтанных, так и при индуцированных родах без проведения профилактики дыхательных расстройств смертность

новорождённых в возрасте до 1 месяца превышает 50%. В то же время при заблаговременном введении должной дозы кортикостероидов на первом этапе выживает более половины детей. Суммарно при СПР профилактика РДС была проведена у 81,6% женщин, дети которых пережили пятилетний рубеж, в то время как среди пациенток, дети которых погибли до 5 лет, полный курс кортикостероидов получили лишь 66%.

Таблица 46.

Исходы при индуцированных СПР в зависимости от проведения/отсутствия профилактики РДС

Исход	Индуцированные роды без проведения РДС	Индуцированные роды с проведением РДС	Всего	p, уровень значимости
Умерли до 1 месяца	8 (66,7%)	4 (36,4%)	12 (52,2%)	0,11
Умерли в возрасте от 1 месяца до 5 лет	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	
Выжили (старше 5 лет)	3 (25,0%)	7 (63,6%)	10 (43,5%)	
Всего	12 (100,0%)	11 (100,0%)	23 (100,0%)	

Ранее было много сказано о факторах риска развития сверхранных преждевременных родов. Поэтому далее было оценено влияние данных обстоятельств анамнеза и течения настоящей беременности на исход для новорождённого (таблица 47.).

Из таблицы 47 очевидно, что наибольшее влияние на исход для новорождённого оказывает срок беременности на момент родов, причём это утверждение справедливо как для спонтанных, так и для индуцированных родов. В несколько меньшей степени (в соответствии с уровнем значимости) исход в 1 группе зависит от наличия задержки роста плода и виллузита. Кроме того, на исход родов со спонтанным началом статистически значимо негативно воздействуют внутриматочные вмешательства и неразвивающиеся беременности в анамнезе. Что касается индуцированных сверхранных родов, то к значимым факторам риска неблагоприятного исхода, по нашим данным, относится нарушение маточно-плацентарной гемодинамики.

**Корреляционные связи показателей и исхода сверхранных
преждевременных родов**

Сопоставляемые показатели: исход беременности на момент родоразрешения и следующие показатели	Самопроизвольные роды (n=66)		Индукцированные роды (n=21)	
	Коэфф. корреляции Спирмена r	Значимость коэфф. корреляции p	Коэфф. корреляции Спирмена r	Значимость коэфф. корреляции p
Паритет	-0,01	0,95	-0,12	0,60
Внутриутробные вмешательства	0,25	0,04	0,17	0,45
Аборты	0,07	0,54	0,07	0,74
Выкидыши	0,19	0,11	-0,01	0,97
Неразвивающиеся беременности	0,25	0,03	0,29	0,18
Воспалительные заболевания верхних отделов	-0,01	0,91	0,20	0,37
Воспалительные заболевания нижних отделов	0,05	0,66	0,18	0,60
ИМТ	0,07	0,56	0,28	0,20
Угроза прерывания в 1 волну инвазии	0,03	0,78	0,02	0,94
Угроза прерывания во 2 волну инвазии	-0,02	0,88	-0,02	0,94
ОРЗ ВДП	-0,10	0,42	0,29	0,18
Анемия	-0,03	0,78	-0,02	0,94
ИЦН	0,18	0,13	0,18	0,42
Срок беременности на момент родов	0,47	<0,001	0,81	<0,001
Инфекции нижнего отдела в настоящую беременность	0,12	0,35	-0,21	0,33
НМПГ	-0,08	0,55	-0,49	0,018
НФПГ	-0,10	0,43	-0,16	0,45
ЗРП	-0,29	0,02	-0,52	0,01
Лейкоцитоз периферической крови матери	-0,00	0,98	0,11	0,63
Нарушение созревания ворсин	-0,01	0,93	0,05	0,85
Поражение сосудов плаценты	-0,04	0,76	-0,04	0,89
Расстройство кровообращения	-0,05	0,72		
Компенсаторно-приспособительные реакции	0,24	0,07	-0,05	0,84
Хориоамнионит	0,22	0,09	0,21	0,41
Децидуит	-0,04	0,77	0,31	0,23
Интервиллезит	0,21	0,11	0,41	0,10
Виллузит	0,29	0,03	0,63	0,01
Фуникулит	0,16	0,21	0,25	0,34
Флебит	0,17	0,20	0,24	0,35
Артериит	0,16	0,23	0,30	0,24

Безусловно, одним из наиболее важных вопросов, определяющих тактику ведения сверххранных преждевременных родов, остаётся влияние метода родоразрешения на ближайший и отдалённый исход для новорождённого. В нашем исследовании все индуцированные родоразрешения были выполнены путём кесарева сечения. В подгруппе спонтанных родов метод определялся акушерской ситуацией. Поэтому в таблице представлены результаты сравнения исходов сверххранных родов со спонтанным началом (таблица 48).

Таблица 48.

Исходы спонтанных сверххранных преждевременных родов

Исход	Роды per vias naturales	Кесарево сечение	Всего	p
Умерли до 1 месяца	19 (61,3%)	19 (47,5%)	38 (53,5%)	0,50
Умерли в возрасте от 1 месяца до 5 лет	2 (6,5%)	3 (7,5%)	5 (7,0%)	
Выжили (старше 5 лет)	10 (32,3%)	18 (45,0%)	28 (39,4%)	
Всего	31 (100,0%)	40 (100,0%)	71 (100,0%)	

Статистически значимые отличия в исходах при кесаревом сечении или родах через естественные родовые пути в нашем исследовании отсутствуют. На первый взгляд, до 1 месяца после естественного родоразрешения детей умирает больше. Однако это обстоятельство компенсируется преобладанием умерших после оперативных родов в возрасте от 1 месяца до 5 лет. К 5 годам выживает менее половины детей при различных методах родоразрешения.

Что касается индуцированных родоразрешений, то до 1 месяца погибли 52,2% (n=12) новорождённых, в период от 1 месяца до 5 лет – 4,3% (n=1), выжили – 43,5% детей (n=10). Таким образом, результаты сопоставимы с исходами спонтанных сверххранных преждевременных родов.

Однако не все выжившие дети, родившиеся сверххранно, оказались здоровы к 5 годам. 47,4% (n=18) имеют инвалидизирующие заболевания (у 10,5% инвалидность оформлена): детский церебральный паралич, глухота, слепота, задержка психомоторного развития.

Отсутствие значимого влияния метода родоразрешения на исход подтверждается отсутствием статистически значимых отличий в оценках новорождённых по шкале Апгар на 1 и 5 минутах (рисунки 19, 20).

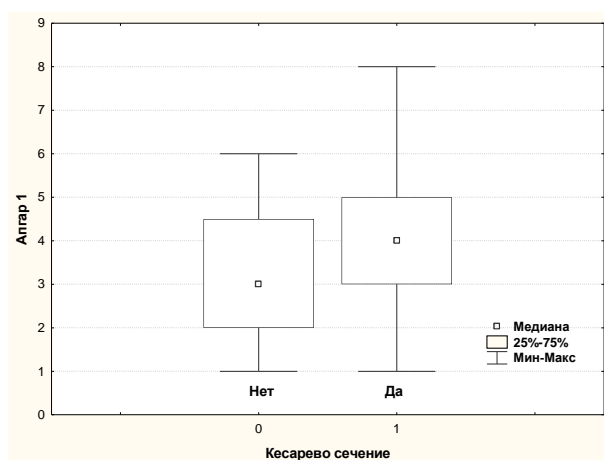


Рисунок 19. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте при родах через естественные родовые пути и путём кесарева сечения ($p = 0,22$)

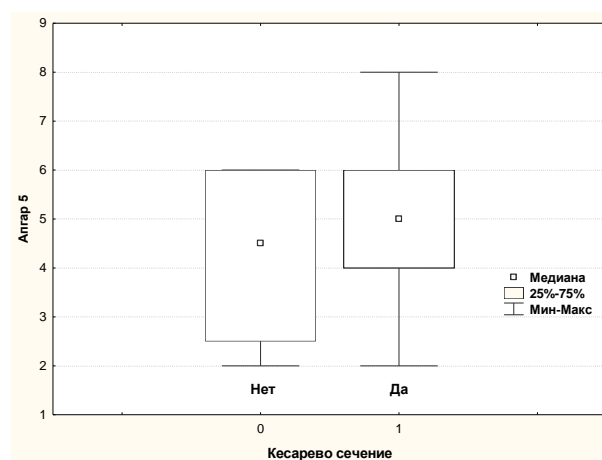


Рисунок 20. Оценка по шкале Апгар на 5 минуте при родах через естественные родовые пути и путём кесарева сечения ($p = 0,12$)

Если на первой минуте медиана оценки по шкале Апгар отличается, хоть и не значимо, то к пятой минуте медианы практически выравниваются.

Всё это наводит на мысль о сочетанном влиянии факторов на исход СПР. Известно, что подгруппа спонтанных родов неоднородна, она включает в себя пациенток с регулярной родовой деятельностью на фоне целого плодного пузыря и пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек. У последних родоразрешение может быть отсрочено на достаточно длительный срок, необходимый для созревания шейки матки. Увеличение безводного промежутка повышает риск гнойно-септических осложнений, а также острого дистресса плода вследствие компрессии пуповины. Именно среди этих пациенток проведена оценка отдалённого влияния величины безводного периода на исход для новорождённого (таблица 49).

Из таблицы следует, что длительность безводного периода при сверхранних преждевременных родах в нашем исследовании не оказывает значимого влияния на исход для новорождённого. Хотя количество выживших детей при безводном промежутке менее 24 часов превышает количество умерших практически в 2 раза. В то же время, если разница во времени между разрывом плодных оболочек и

рождением ребёнка превышает 72 часа, то детей умирает почти в 1,5 раза больше. Именно поэтому было высказано предположение о влиянии метода родоразрешения на исход в подгруппе с ПРПО. Результаты статистического анализа представлены в таблице 50.

Таблица 49.

Влияние длительности безводного промежутка на исход для новорождённых

Безводный период	Умерли (до 5 лет)	Выжили	Всего	Р, уровень значимости
До суток	4 (14,3%)	7 (33,3%)	11 (22,4%)	0,27
1-3 суток	9 (32,1%)	6 (28,6%)	15 (30,6%)	
Свыше 3 суток	15 (53,6%)	8 (38,1%)	23 (46,9%)	
Всего	28 (100,0%)	21 (100,0%)	49 (100,0%)	

Таблица 50.

Влияние метода родоразрешения на исход в подгруппе с ПРПО при СПР

Исход	Роды per vias naturalis	Кесарево сечение	Всего	Р, уровень значимости
Умерли	10 (58,8%)	18 (56,3%)	28 (57,1%)	1,0
Выжили (старше 5 лет)	7 (41,2%)	14 (43,8%)	21 (42,9%)	
Всего	17 (100,0%)	32 (100,0%)	49 (100,0%)	

Данные таблицы свидетельствуют о том, что метод родоразрешения в подгруппе с ПРПО в нашем исследовании не оказывает определяющего влияния на исход для детей.

Несколько иная картина получена при сравнении исходов в подгруппе с регулярной родовой деятельностью на фоне целого плодного пузыря (таблица 51).

Статистически значимых отличий в исходах спонтанных сверхранних преждевременных родов без ПРПО в зависимости от метода родоразрешения не выявлено. Однако обращает на себя внимание тот факт, что количество выживших в данной подгруппе после кесарева сечения в 2 раза больше, чем после естественных родов.

Влияние метода родоразрешения на исход в подгруппе с развитием регулярной родовой деятельности без нарушения целостности плодных оболочек при СПР

Исход	Роды per vias naturalis	Кесарево сечение	Всего	p, уровень значимости
Умерли	11 (78,6%)	17 (54,8%)	28 (62,2%)	0,19
Выжили (старше 5 лет)	3 (21,4%)	14 (45,2%)	17 (37,8%)	
Всего	14 (100,0%)	31 (100,0%)	45 (100,0%)	

Таким образом, среди многообразия факторов, оказывающих влияние на исход сверхранных преждевременных родов, наибольшую значимость демонстрирует срок беременности на момент родоразрешения (рисунок 21). На диаграмме отчётливо показано, что выживаемость детей существенно возрастает после 26 недель. Однако, что касается отдалённых результатов (наличие или отсутствие инвалидности у выживших), то, вероятно, не только срок беременности имеет значение.

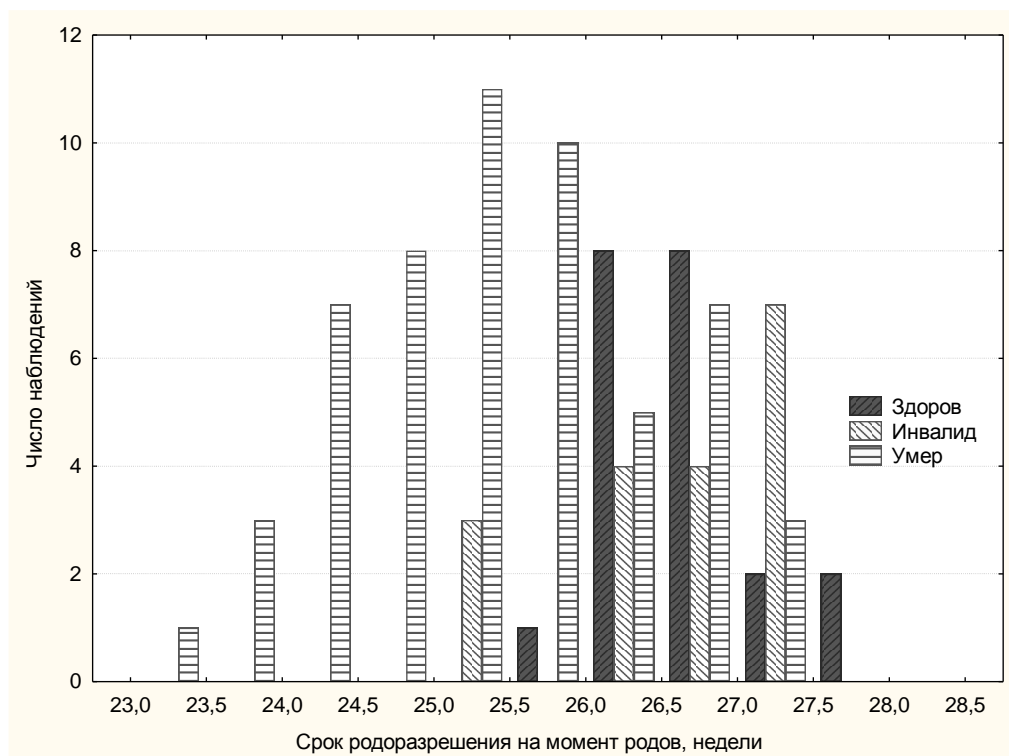


Рисунок 21. Влияние срока беременности на исход СПР

В нашем исследовании доказано негативное влияние задержки роста плода и виллусита в плаценте на исходы СПР для детей. В подгруппе спонтанных родов

увеличивают частоту неблагоприятных исходов неразвивающихся беременности и внутриматочные вмешательства в анамнезе. В подгруппе индуцированных родов сходное влияние оказывает нарушение маточно-плацентарной гемодинамики.

Кроме того, проведённое нами исследование продемонстрировало отсутствие влияния метода родоразрешения на исход для детей при сверхранных преждевременных родах. Причём этот вывод в равной степени относится как к индуцированным, так и к спонтанным родоразрешениям.

ГЛАВА 4

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Наиболее многочисленной категорией пациентов в отделениях патологии беременности являются пациентки с угрозой преждевременных родов (код по МКБ-Х О47.0). Однако, как показывает практика, лишь незначительная часть этих беременностей завершается досрочно. Вопросы прогнозирования преждевременных родов имеют большое медицинское и экономическое значение. Во-первых, все лекарственные средства имеют побочные эффекты, то есть не исключено неблагоприятное воздействие на беременную и плод; во-вторых, пребывание в стационаре экономически затратно, а также способствует контаминации беременных устойчивой госпитальной микрофлорой. При адекватном отборе пациенток для сохраняющей терапии можно снизить вредные влияния препаратов, необоснованное инфицирование и излишние расходы. В случае со сверххранними родами своевременное прогнозирование, помимо описанных преимуществ, позволит транспортировать плод *in utero* в то лечебное учреждение, где новорождённому окажут весь необходимый спектр медицинских услуг в соответствии с достижениями науки.

В проспективный этап нашего исследования были включены женщины, госпитализированные с явлениями угрозы сверххранних преждевременных родов. Часть из них были переведены из учреждений Ростовской области, остальные доставлены бригадами скорой медицинской помощи. По завершении беременности в соответствии со сроком родов пациентки были разделены на основную и контрольную группы. Эти группы в дальнейшем сравнивали по ряду критериев.

Сравнение групп по возрасту представлено на рисунке 22. Из рисунка следует, что женщины со сверххранними преждевременными родами были значительно старше, медиана равнялась 33 годам. Значимость различий между группами, $p=0,001$.

Статистически значимых отличий между группами по паритету родов выявлено не было, значительная доля пациенток в обеих группах были повторнородящими.

Этот факт позволил предположить различия в анамнезе пациенток

контрольной и основной групп. Сравнение паритета представлено на рисунке 23.

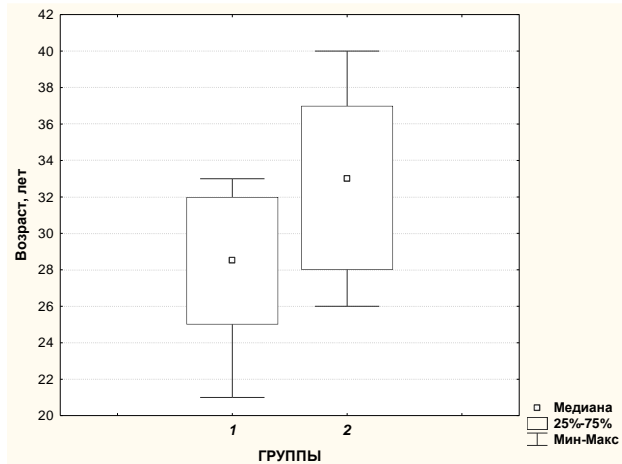


Рисунок. 22. Возраст пациенток контрольной (1) и основной (2) групп.

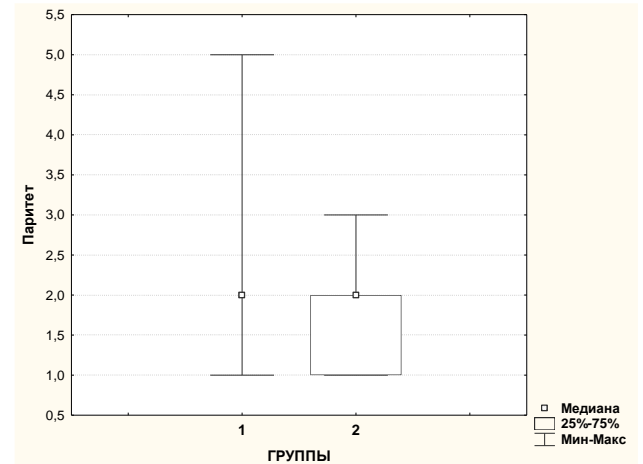


Рисунок 23. Паритет пациенток контрольной (1) и основной (2) групп. Уровень значимости, $p=0,21$

Сравнение групп по количеству абортов также не выявило статистически значимых отличий (рисунок 24).

Иная картина была получена при сопоставлении частоты невынашивания беременности (рисунок 25).

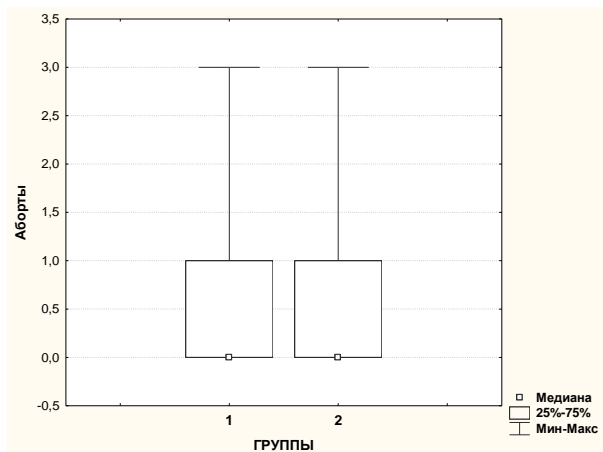


Рисунок 24. Аборты у пациенток контрольной (1) и основной (2) групп

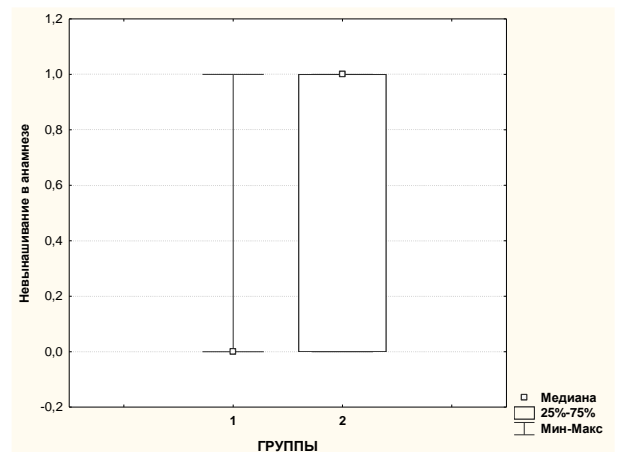


Рисунок 25. Невынашивание в анамнезе пациенток проспективного этапа

Оказалось, что в основной группе частота невынашивания статистически значимо превышает данный показатель в контрольной группе ($p=0,02$).

Далее была рассмотрена структура невынашивания. Рисунок 26 демонстрирует отличия, близкие к статистически значимым ($p=0,06$) между основной и

контрольной группами в частоте самопроизвольных абортов. Среди пациенток со сверххранними родами наличие выкидыша в анамнезе было отмечено чаще. Иная картина наблюдалась в случае с распространённостью в анамнезе неразвивающихся беременностей (рисунок 27).

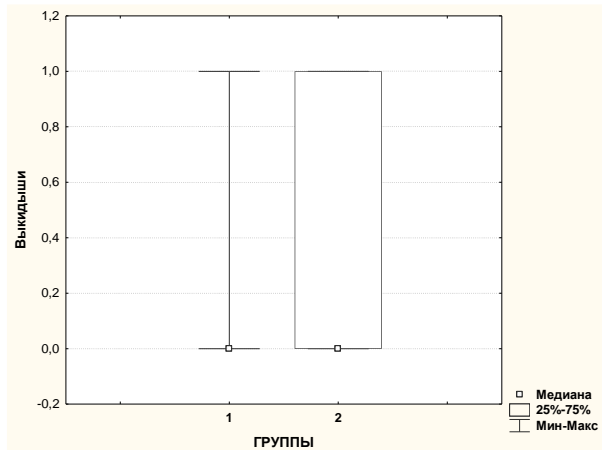


Рисунок 26. Самопроизвольные аборты в контрольной (1) и основной (2) группа

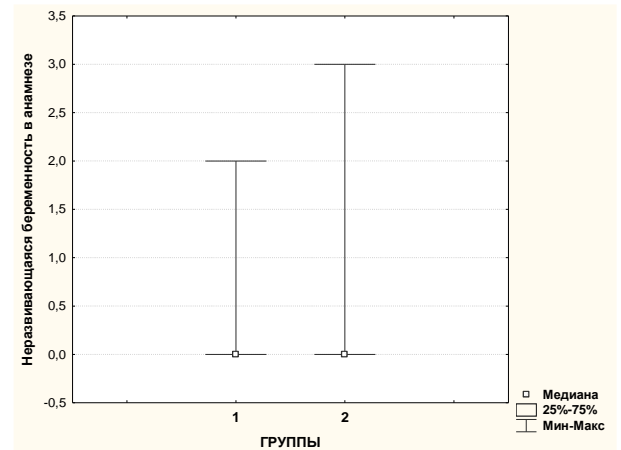


Рисунок. 27. Неразвивающиеся беременности в анамнезе в контрольной (1) и основной (2) группах. Значимость различий между группами, $p=0,77$

Из графика следует, что более половины женщин в обеих группах не имели в анамнезе неразвивающихся беременностей.

Прочие анамнестические факторы риска, а также особенности течения настоящей беременности не выявили значимых отличий, поэтому здесь не освещены.

4.1 Прогнозирование сверххранних преждевременных родов

Преждевременные роды являются результатом сочетанного действия неблагоприятных экзо-и эндогенных факторов. То есть представляют собой стресс для организма. Под влиянием стресса повышается концентрация не только надпочечниковых гормонов, но и ряда других биологически активных веществ, в том числе и С-реактивного белка. Его концентрация может повышаться в ответ на ишемию плаценты, вызывать повреждение эндотелия сосудов, усугубляя тем самым плацентарную недостаточность. Всё это привело к идее рассмотреть в качестве маркера преждевременных родов уровень С-реактивного белка. На рисунке 28 представлены значения концентрации СРБ в группах. Очевидно, что уровень С-реактивного

белка у пациенток, беременность которых завершилась в сверххранние сроки, значительно выше, чем в группе срочных родов.

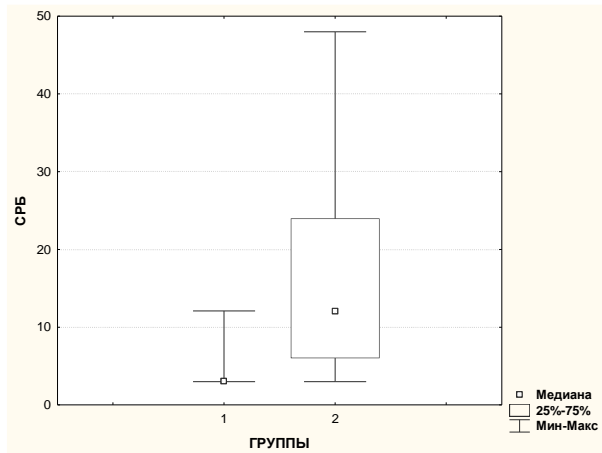


Рисунок. 28. Концентрация С-реактивного белка в контрольной (1) и основной (2) группах. Значимость различий между группами $p < 0,001$.

На следующем рисунке 29 представлено распределение пациенток по уровню СРБ.

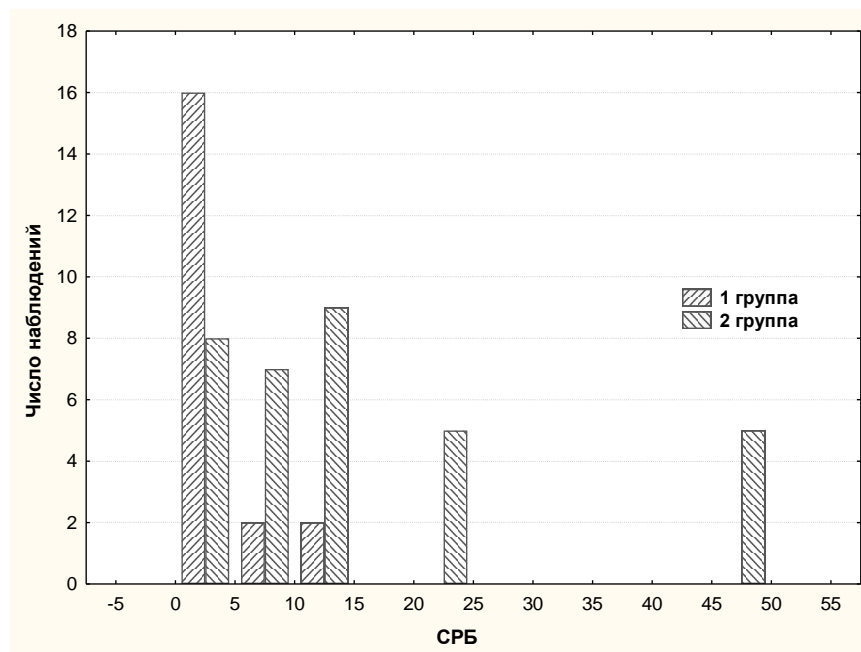


Рисунок 29. Распределение пациенток по уровню СРБ

Из рисунка видно, что в большинстве наблюдений в контрольной группе концентрация С-реактивного белка не превышает 6 мг/л. При сверххранних родах она варьирует от нормальных значений до 48 мг/л с преобладанием повышенных уровней.

В результате выполненного ретроспективного этапа оказалось, что досрочное родоразрешение находится в непосредственной связи с состоянием плаценты.

Морфологические особенности, коррелирующие с преждевременными родами – патологическая незрелость ворсин, облитерационная ангиопатия, слабая выраженность компенсаторно-приспособительных реакций, формируются достаточно рано. Поэтому было решено искать маркер преждевременных родов в I триместре. На эту роль был предложен синтезируемый плацентой белок А – PAPP-A (Игнатко И.В., Мирющенко М.М., 2016; Дегтярева Е.А. и соавт., 2018; Pummara P. et al., 2016; Morris R.K. et al., 2017). На рисунке 30 представлено распределение пациенток по концентрации данного вещества в периферической крови беременной, взятой при проведении I пренатального скрининга.

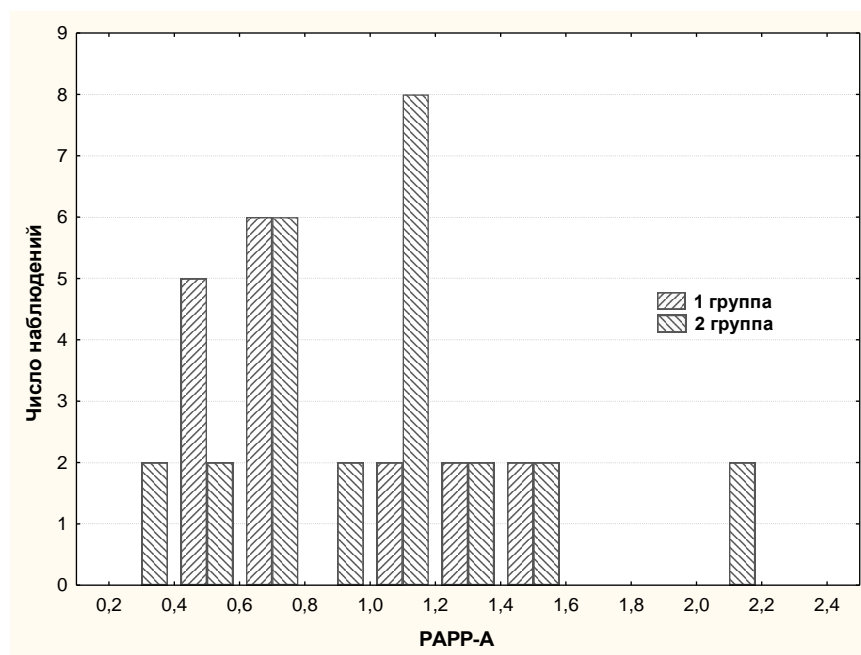


Рисунок 30. Распределение пациенток по уровню PAPP-A

Оказалось, что концентрация PAPP-A в основной группе даже выше, чем в группе контроля. Этот факт находит подтверждение на диаграмме (рисунок 31).

Статистически значимых различий между группами по концентрации PAPP-A выявлено не было ($p=0,41$).

Так как механизм открытия маточного зева универсален вне зависимости от срока беременности и связан с изменяющимся кровенаполнением венозных сосудов, было высказано предположение о возможности прогнозирования сверхранних преждевременных родов по длине шейки матки и индексу её васкуляризации.

На рисунке 32 представлены результаты ультразвуковой цервикометрии.

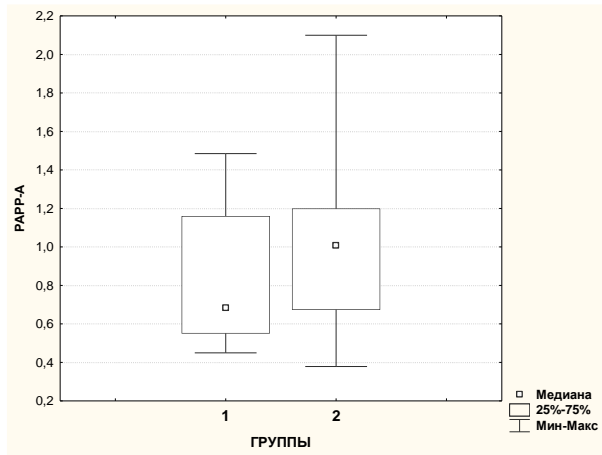


Рисунок 31. Значения PAPPA у пациенток 1 и 2 групп



Рисунок 32. Длина шейки матки у пациенток контрольной (1) и основной (2) групп

На рисунке видно, что медиана в группе контроля превышает медиану в основной группе, но различия статистически не значимы ($p=0,32$). В целом разброс значений длины шейки матки в группе контроля больше. Это обстоятельство может указывать, что не только длина, но и консистенция шейки матки может влиять на её состоятельность. Иначе выглядит диаграмма значений индекса васкуляризации (рисунок 33). Значимость различий между группами $p < 0,001$. Это означает, что чем выше уровень индекса васкуляризации, тем выше риск преждевременных родов. То есть увеличение данного показателя отражает подготовку шейки матки к родам. На рисунке 34 изображено распределение пациенток в соответствии с уровнем VI.

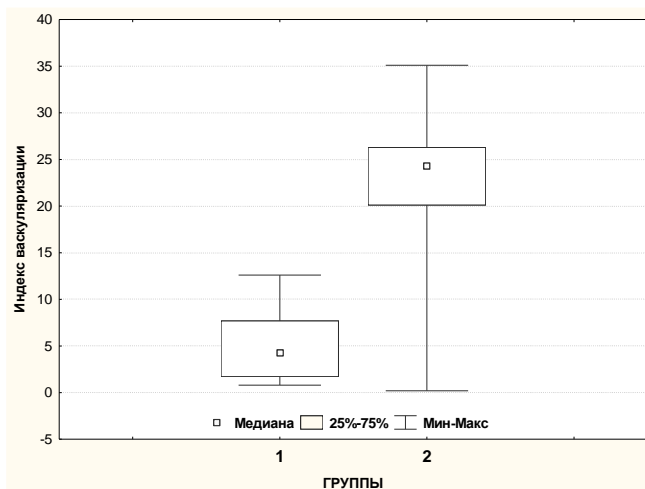


Рисунок 33. Значения индекса васкуляризации (VI) у пациенток контрольной (1) и основной (2) групп. Значимость различий между группами $p < 0,001$.

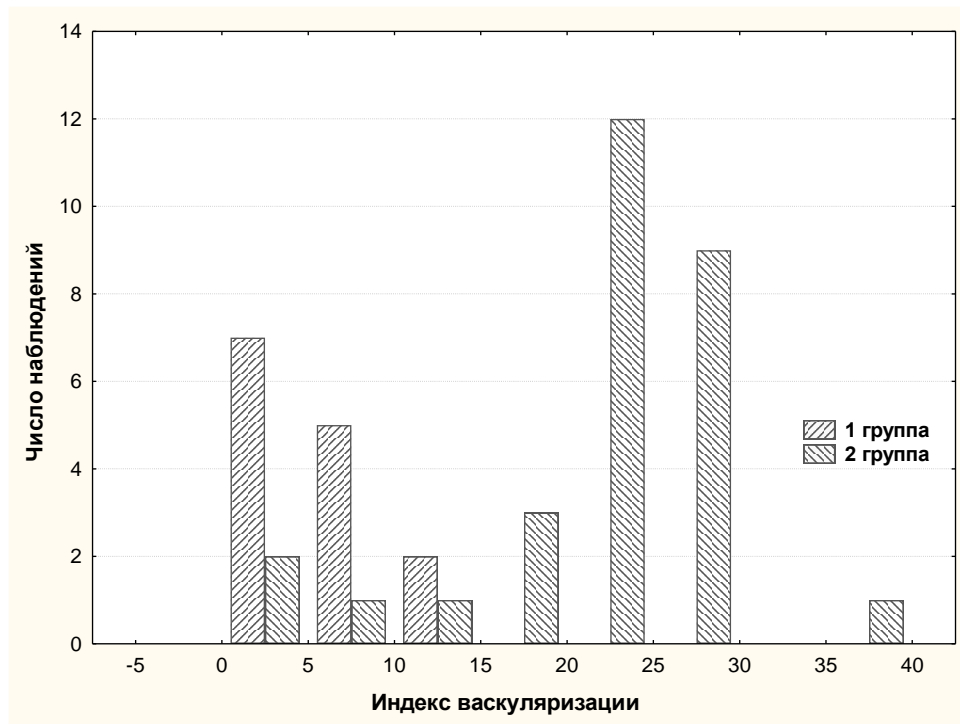


Рисунок 34. Распределение пациенток контрольной (1) и основной (2) групп по уровню индекса васкуляризации

Таким образом, в качестве предикторов сверхранных преждевременных родов из рассмотренных показателей могут быть использованы концентрация СРБ и индекс васкуляризации шейки матки. Это подтверждается ROC-анализом (рисунок 35). Площадь под кривой (AUC) для индекса васкуляризации – 0,91 (отличное значение), для С-реактивного белка – 0,82 (очень хорошее значение). AUC для длины шейки матки – 0,58, а для уровня PAPP-A – 0,57, данные значения являются неудовлетворительными, следовательно, данные показатели не могут быть использованы при прогнозировании.

Используя метод логистической регрессии, была построена модель прогнозирования сверхранных преждевременных родов. В качестве независимого признака использован индекс васкуляризации шейки матки. Совместное использование его с уровнем СРБ не привело к созданию адекватной модели.

Регрессионные коэффициенты и значения их стандартных ошибок приведены в таблице 52, матрица классификации в таблице 53. Общая значимость модели $p < 0,0001$.

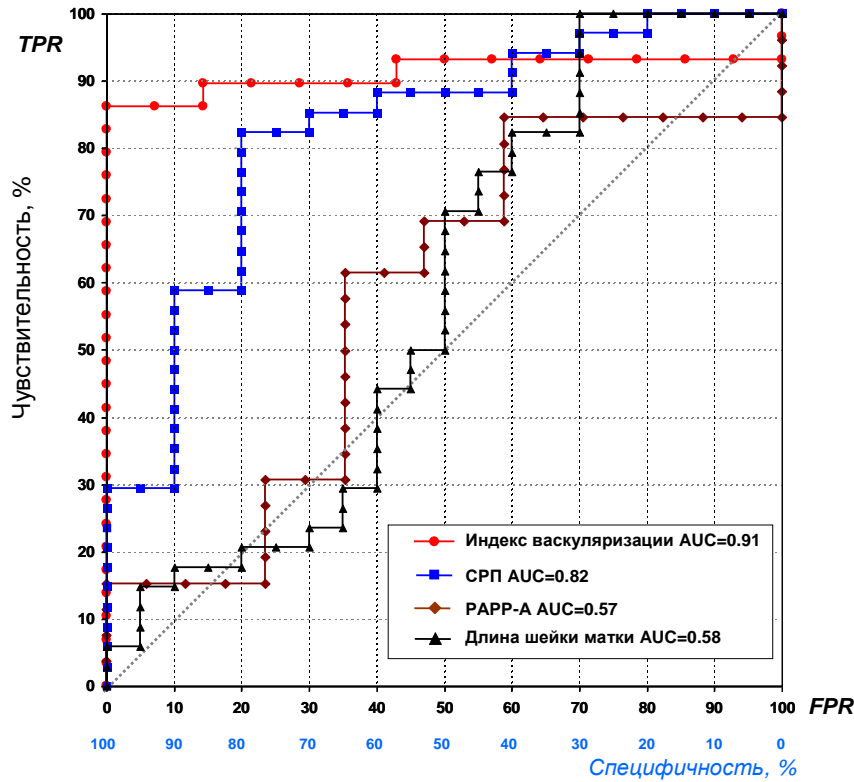


Рисунок 35. ROC-кривая: прогностическая значимость предикторов сверхранних преждевременных родов

Таблица 52.

Параметры и стандартные ошибки моделей.

	В0	ИЦН
Оценка	-2,30	0,23
Стандартная ошибка	0,83	0065
р-уровень	0,008	<0,001

Таблица 53.

Матрица классификации

Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы				
Принадлежность к группам	% совпадений	Срочные роды	Сверхранние роды	Всего
Срочные роды	85,7	12	2	14
Сверхранние роды	89,6	3	26	29
Всего	88,7	15	28	43

Из модели исключены пациентки, которым невозможно было измерить индекс васкуляризации ввиду малой длины шейки матки. Как видно из таблицы, чувствительность прогноза составила 89,6%, специфичность 85,7%. Данное соотношение чувствительности и специфичности происходит при вероятности возникновения сверхранних родов в 50%.

На рисунке видно, что при VI равном 10 вероятность сверхранних преждевременных родов составляет 50%. Если значения индекса васкуляризации возрастёт до 20, то модель прогнозирует развитие сверхранних родов более чем в 95% случаев. Для определения вероятности негативного развития беременности можно использовать рисунок 36 или формулу:

$$Y = \exp(-2,3 + 0,23 * x) / (1 + \exp(-2,3 + 0,23 * x)),$$

где Y – вероятность сверхранних родов, x – индекс васкуляризации шейки матки.

Таким образом, в результате проведённого исследования можно сделать вывод о наличии прямой корреляционной связи между концентрацией С-реактивного белка в периферической крови матери и вероятностью развития сверхранних преждевременных родов.

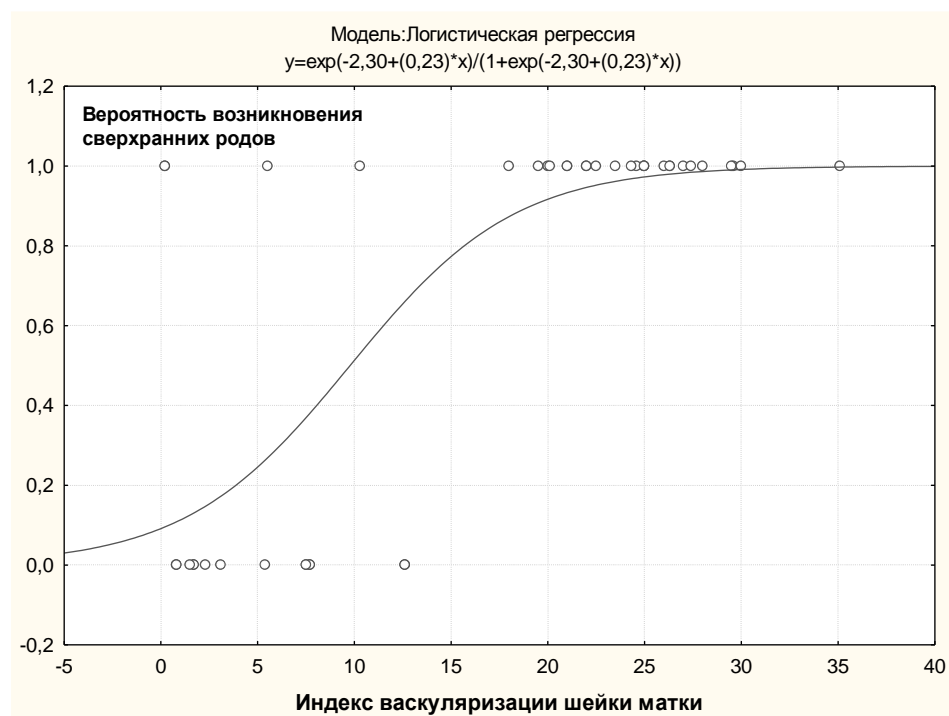


Рисунок 36. Зависимость вероятности возникновения сверхранних родов от значений индекса васкуляризации

В качестве предиктора сверхранных преждевременных родов может быть использован индекс васкуляризации шейки матки. По результатам нашего исследования при уровне VI 20 и более вероятность сверхранных родов составляет 95%.

Всем участницам проспективного исследования после проведения предложенной диагностики была проведена профилактика РДС-синдрома, и они были родоразрешены в стационарах 3 группы. На момент окончания диссертационной работы выжили 24 ребёнка, что составило 70%. 10 новорожденных погибли в первые 28 дней от внутриутробного сепсиса.

Новый комплексный метод прогнозирования был применён в учреждении 2 уровня. За 2 года практического использования на территории произошло 15 сверхранных родов: 10 женщин после проведения нового метода диагностики удалось перевести в стационары 3 уровня – 7 детей выжили. 5 пациенток были родоразрешены на месте ввиду нетранспортабельности - эти случаи представляли собой перевод из 1 уровня, где данный метод прогнозирования не использовался – все новорождённые погибли. Возможно, своевременная диагностика позволила бы избежать потери времени, и перевод осуществился бы сразу в стационар третьей группы, минуя вторую. Таким образом, новый метод прогнозирования в нашей работе позволил снизить показатель перинатальной смертности при сверхранных преждевременных родах с 1000‰ до 300‰.

4.2 Морфологические особенности последов при сверхранных преждевременных родах

После родоразрешения последы всех пациенток проспективного этапа были подвергнуты патоморфологическому и иммуногистохимическому анализу.

При проведении рутинного гистологического исследования последов в контрольной группе (n=20) установлено, что ворсинчатое дерево имеет обычное строение: определяются стволые, зрелые промежуточные и терминальные ворсины. Отличительной особенностью является наличие компенсаторного ангиоматоза терминальных ворсин. Плодные оболочки без патологических изменений (рисунки 37-39).

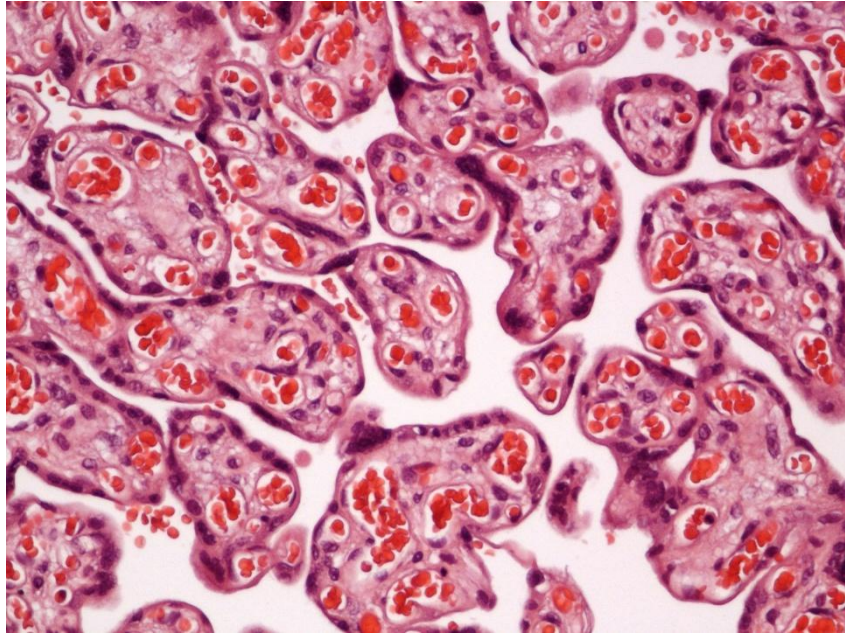


Рисунок 37. Терминальные ворсины с явлениями компенсаторного ангиоматоза.
Окр. гематоксилином и эозином x200

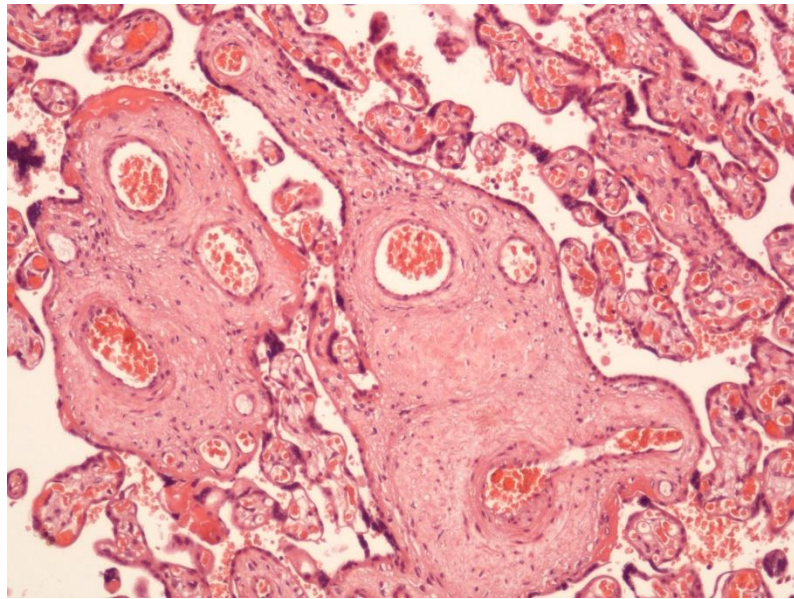


Рисунок 38. Стволовые ворсины с расширенными полнокровными сосудами, часть по-
кровного синцитиотрофобласта замещена фибриноидом. Участки дифференцированных
промежуточных и терминальных ворсин с явлениями компенсаторного ангиоматоза.
Окр. гематоксилином и эозином x100

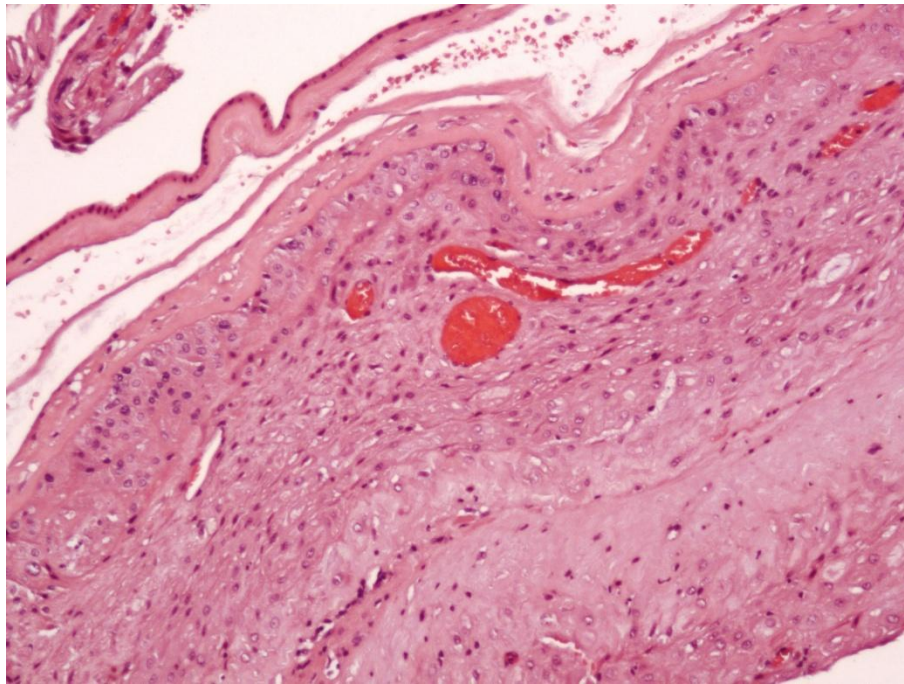


Рисунок 39. Плодные оболочки с небольшим разволокнением компактного слоя цитотрофобласта с умеренно выраженным полнокроем сосудов.
Окр. гематоксилином и эозином x100

При морфологическом анализе последов в основной группе выявлены те же особенности, которые были описаны в ретроспективном этапе (рисунки 40 -44).

В основной группе при изучении ворсинчатого дерева отмечалось наличие опорных, промежуточных незрелых и промежуточных дифференцированных ворсин. Опорные ворсины представлены рыхлым коллагеновым телом, местами с сохраненными стромальными каналами с единичными клетками Кащенко-Гофбауэра. Среди промежуточных ворсин преобладала генерация незрелых форм до 80% с типичными стромальными каналами и наличием плацентарных макрофагов. Эпителиальная выстилка представлена синцитиотрофобластом с отдельными участками наличия цитотрофобласта, преимущественно со светлой эозинофильной цитоплазмой.

Капиллярное русло промежуточных незрелых ворсин представлено небольшим их количеством, центрального расположения, с практически отсутствием их в субэпителиальных зонах. Промежуточные дифференцированные ворсины констатировались в 15-20% с более плотно-клеточной стромой, единичными стромальными каналами и топографически преобладали в парацентральной и центральной зонах плацентарного диска.

В части опорных ворсин определялись признаки облитерационной ангиопатии.

Кроме того, в плацентах основной группы отмечены расстройства кровообращения. Достаточно часто выявлялось неравномерное венозное полнокровие межворсинчатого пространства с формированием его тромбоза.

Все исследуемые случаи основной группы сопровождалась морфологическими признаками восходящего инфицирования с наличием париетального децидуита, париетального хориоамнионита, серозно-гнойного хориодецидуита, мембранита, субхориального и суббазального интервиллезита, плацентарного хориоамнионита.

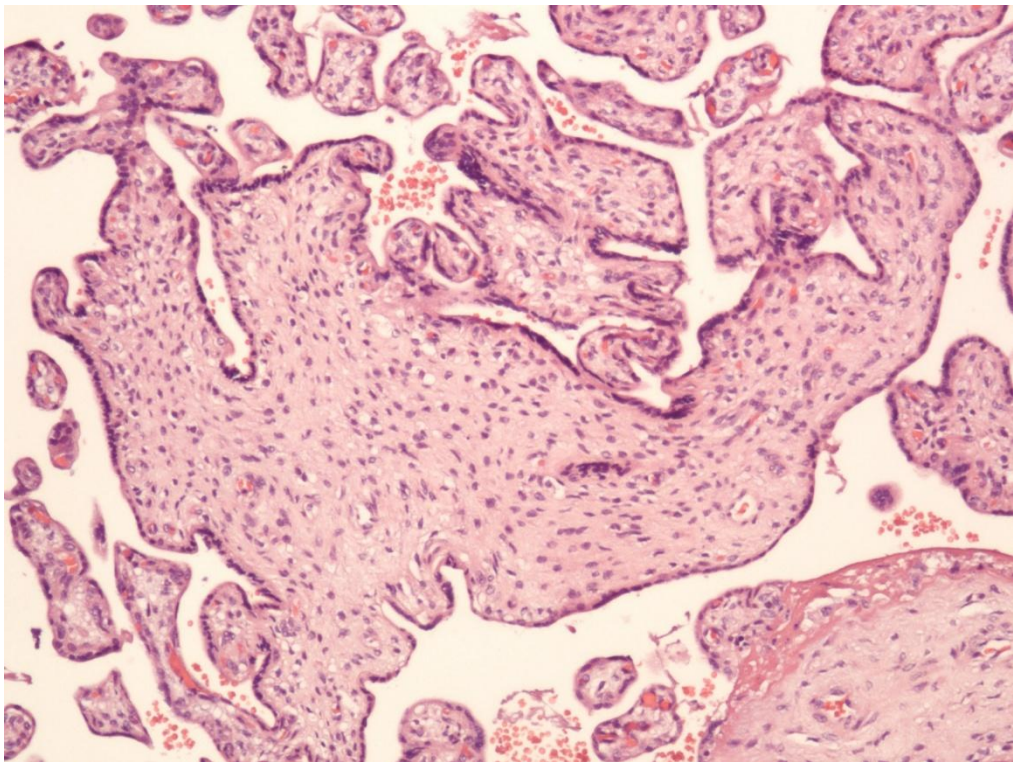


Рисунок 40. Гиповаскуляризированные фибрированные незрелые промежуточные ворсины. Окр. гематоксилином и эозином x100

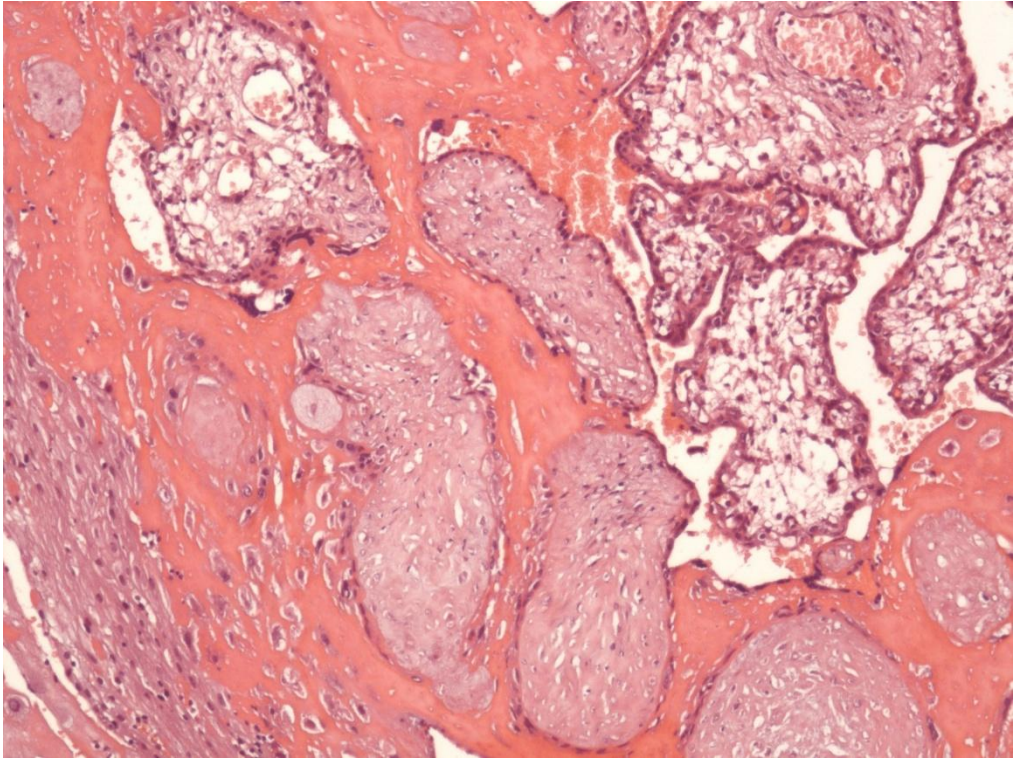


Рисунок 41. Незрелые промежуточные ворсины со стромальными каналами единичными крупными полнокровными центральнорасположенными капиллярами, наличием клеток Кашенко-Гофбауэра с участками материнского фибриноида с замурованными гиалинизированными ворсинами. Окр. гематоксилином и эозином x100

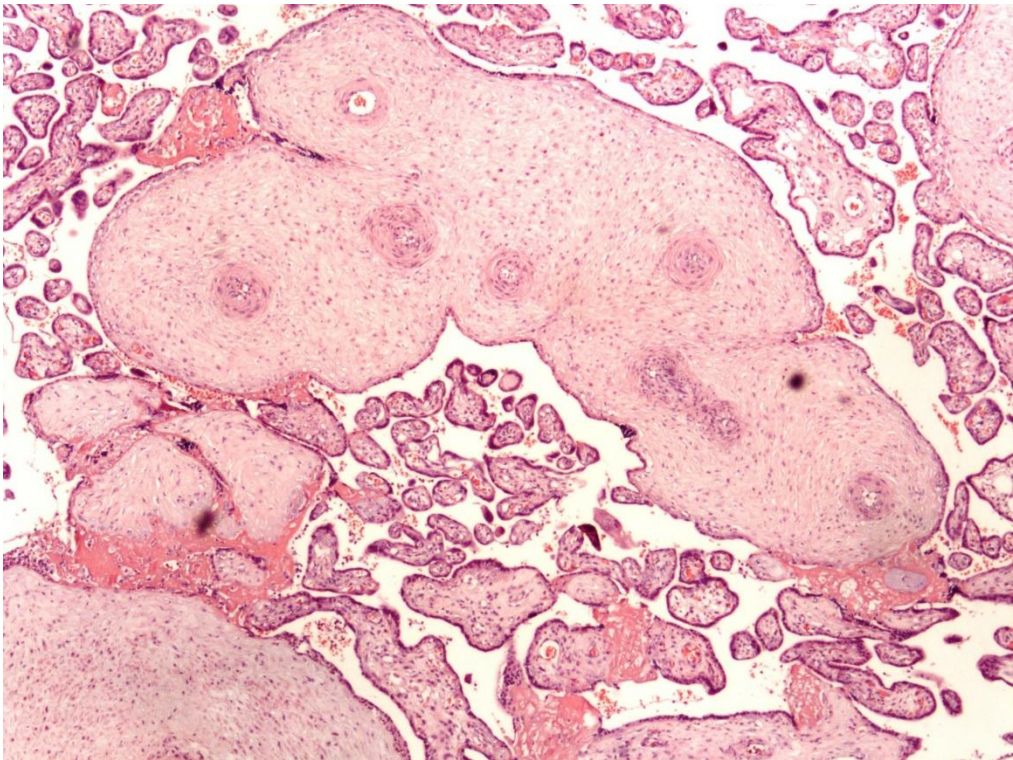


Рисунок 42. Облитерационная ангиопатия ствовой ворсины
Окр. гематоксилином и эозином x40

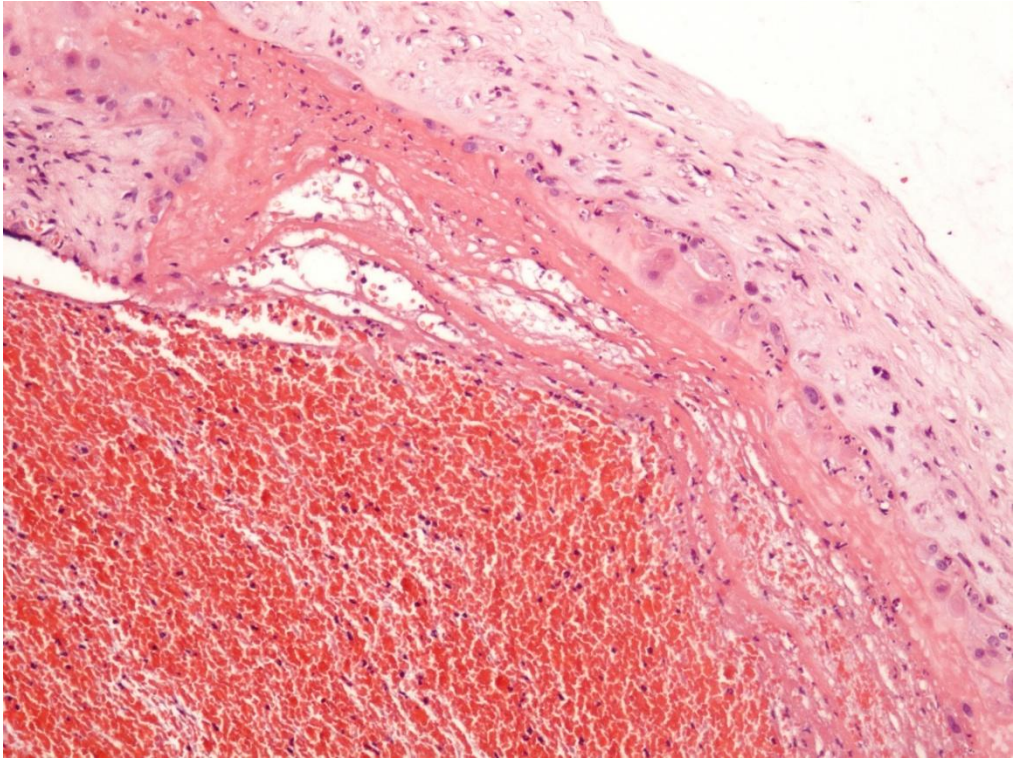


Рисунок 43. Формирующийся субдецидуальный тромбоз межворсинчатого пространства. Окр. гематоксилином и эозином x100

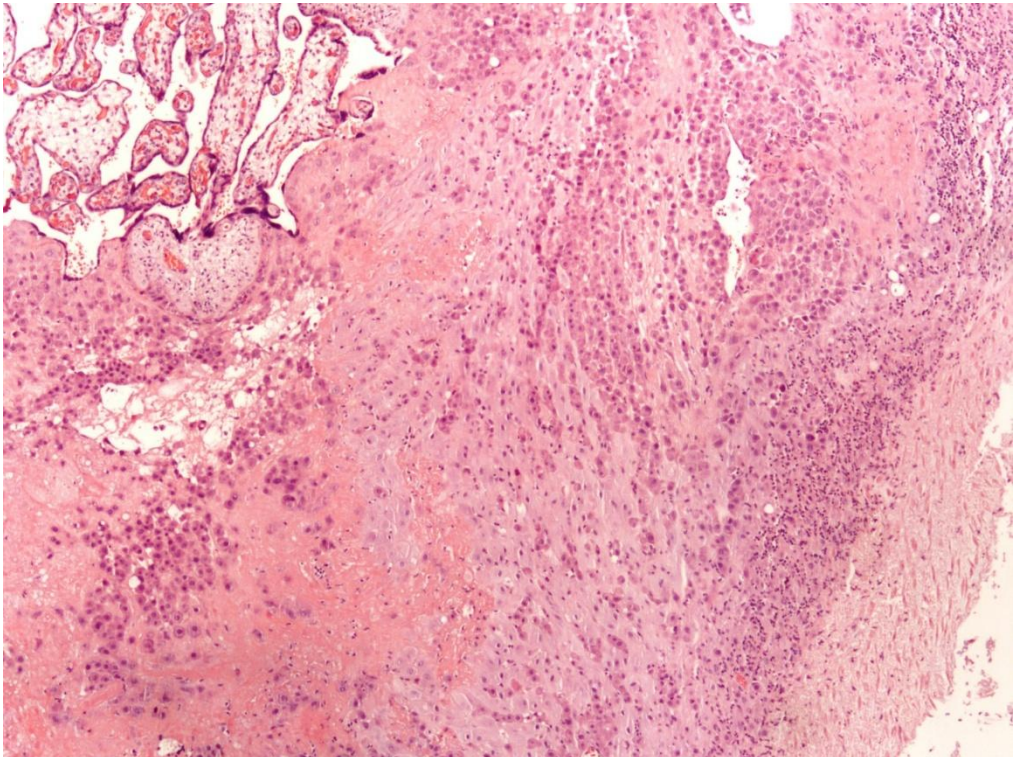


Рисунок 44. Базальный серозно-гнойный децидуит с наличием незрелых промежуточных и формирующихся дифференцированных промежуточных ворсин. Окр. гематоксилином и эозином x40

4.3 Иммуногистохимическое исследование последов

Применяя измерительную сетку Г.Г. Автандилова для цитогистостереометрических исследований, была проведена количественная оценка иммуногистохимической реакции: определение удельного объема капиллярной сети, удельный объем стромального и эпителиального компонентов ворсинчатого дерева. Подсчёт производили при увеличении $\times 100$, вычисляли вышеназванный объем, занимаемый CD31- и CD34-позитивными клетками. Для каждого случая обрабатывали по 10 полей зрения. Полученные данные представлены в таблицах 54, 54, 56.

Таблица 54.

Гисто-стереометрические показатели (удельный объем в %) периферической части плацент у пациенток рассматриваемых групп

группы обследованных	Межворсинчатое пространство М (95%ДИ)	Строма хориального дерева М (95%ДИ)	Сосудистое русло ворсин М (95%ДИ)	Покровный эпителий ворсин М (95%ДИ)
основная группа (n=34)	27,29 (26,46; 28,12)	47,09 (45,83; 48,35)	14,32 (13,64; 15)	10,34 (9,78; 10,9)
группа контроля (n=20)	19,16 (18,42; 19,9)	36,49 (35,42; 37,56)	34,28 (33,09; 35,47)	11,07 (10,34; 11,8)
Значимость различий, критерий Манна Уитни	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$

Таблица 55.

Гисто-стереометрические показатели (удельный объем в %) парацентральной части плацент у пациенток рассматриваемых групп

группы обследованных	Межворсинчатое пространство М (95%ДИ)	Строма хориального дерева М (95%ДИ)	Сосудистое русло ворсин М (95%ДИ)	Покровный эпителий ворсин М (95%ДИ)
основная группа (n=34)	29,95 (28,99; 30,91)	44,82 (43,45; 46,19)	16,06 (15,59; 16,53)	9,17 (8,76; 9,58)
группа контроля (n=20)	21,57 (20,74; 22,4)	32,51 (31,12; 33,9)	34,70 (33,77; 35,63)	10,82 (9,96; 11,68)
Значимость различий, критерий Манна Уитни	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$

Таблица 56.

Гисто-стереометрические показатели (удельный объем в %) центральной части плацент у пациенток рассматриваемых групп

группы обследованных	Межворсинчатое пространство М (95%ДИ)	Строма хориального дерева М (95%ДИ)	Сосудистое русло ворсин М (95%ДИ)	Покровный эпителий ворсин М (95%ДИ)
основная группа (n=34)	26,69 (25,91; 27,47)	47,64 (46,12; 49,16)	15,81 (15,08; 16,54)	9,86 (9,02; 10,7)
группа контроля (n=20)	20,18 (19,27; 21,09)	34,28 (33,07; 35,49)	35,19 (34,34; 36,04)	10,35 (9,38; 11,32)
Значимость различий, критерий Манна Уитни	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,001	p > 0,05

Из представленных таблиц следует, что статистически высоко значимые различия обнаружены между контрольной и основной группой по количеству CD31-, CD34-позитивных клеток в сосудистом русле ворсин. Что подтверждает явления компенсаторного ангиоматоза в контрольной группе, гиповаскуляризацию в плацентах основной группы.

В то же время статистически значимых отличий по уровню экспрессии CD31 и CD34 не выявлено (таблица 57).

Таблица 57.

Уровень экспрессии маркеров CD 31 и CD 34 в основной группе исследования

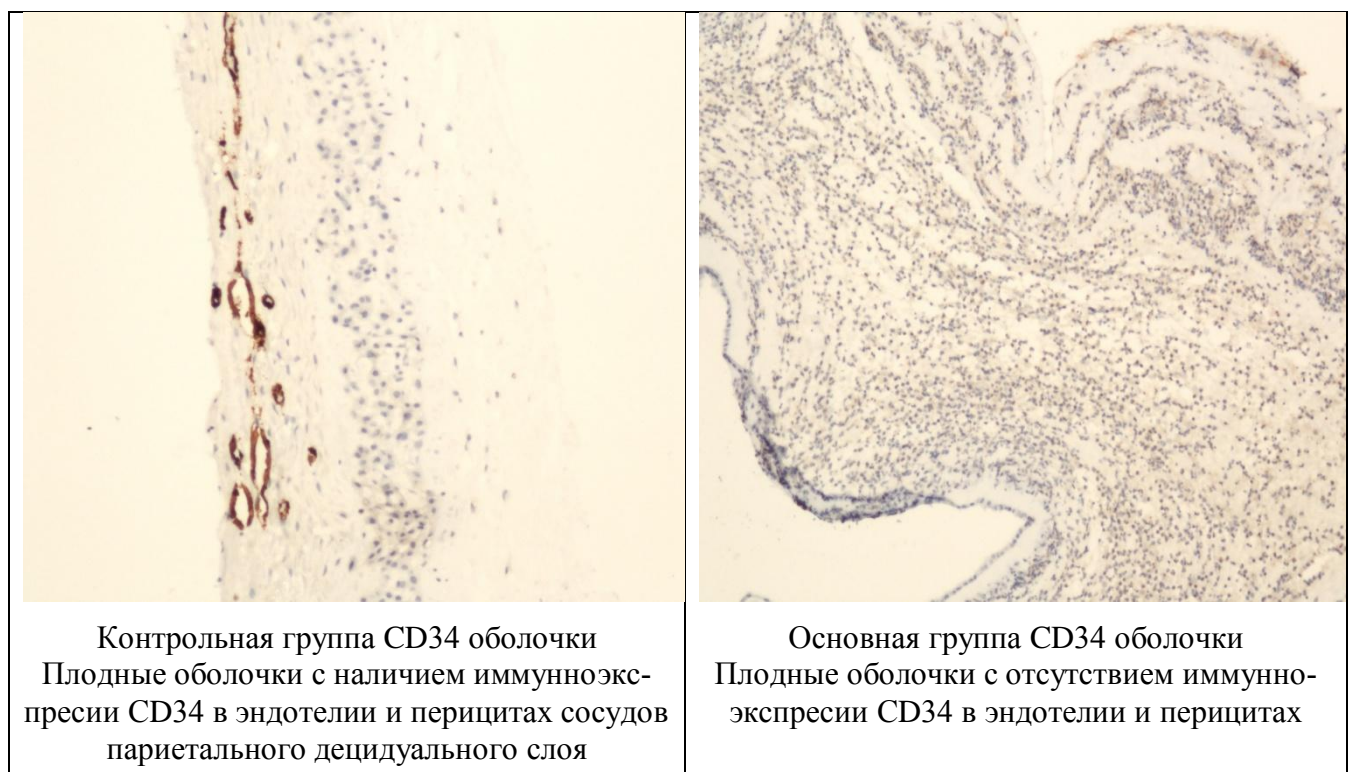
Основная группа	CD 31 М (95%ДИ)	CD 34 М (95%ДИ)
Периферическая зона	2,1 (1,98; 2,22)	3,0 (2,81; 3,19)
Центральная зона	2,4 (2,27; 2,53)	3,0 (2,79; 3,21)
Парацентральная зона	2,6 (2,42; 2,78)	2,9 (2,77; 3,03)

Таким образом, иммуногистохимический анализ продемонстрировал, что

плаценты контрольной и основной групп статистически значимо отличаются по объёму сосудистого русла (рисунок 45 – 49).



Рисунок 45. Иммуноэкспрессия CD 31, CD 34 в послодах контрольной (слева) и основной (справа) групп



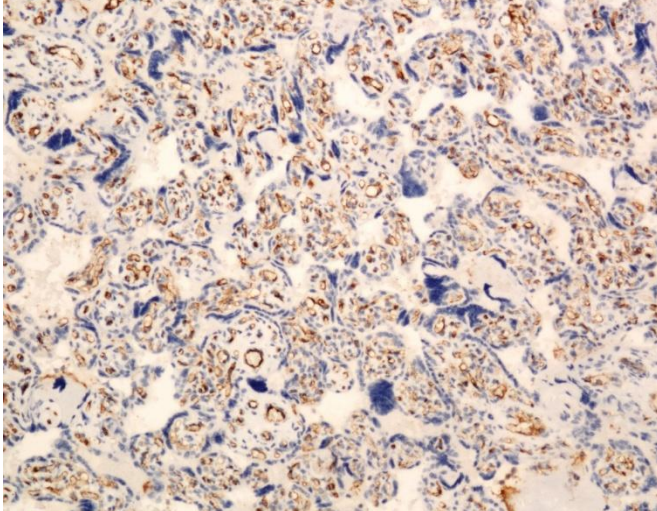
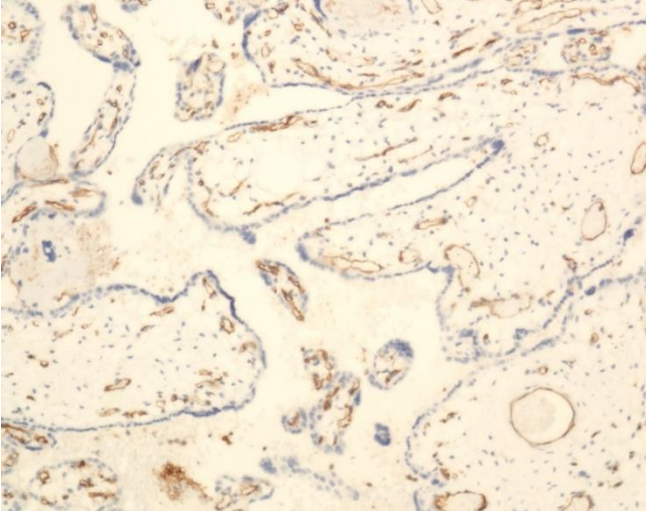
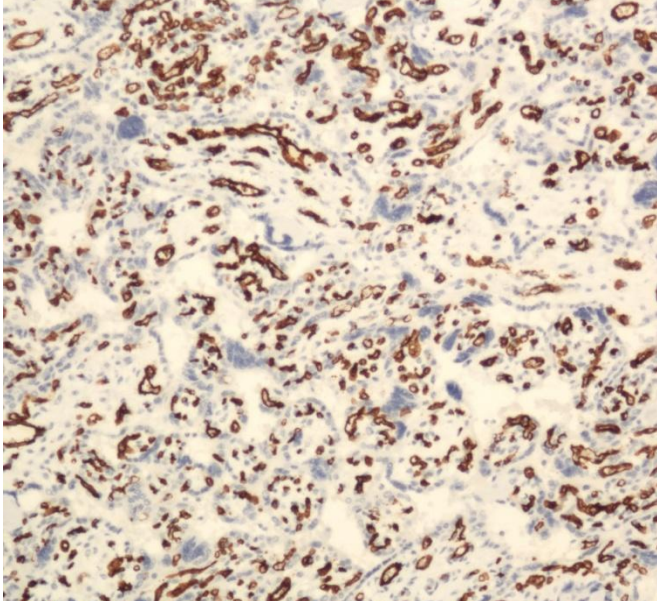
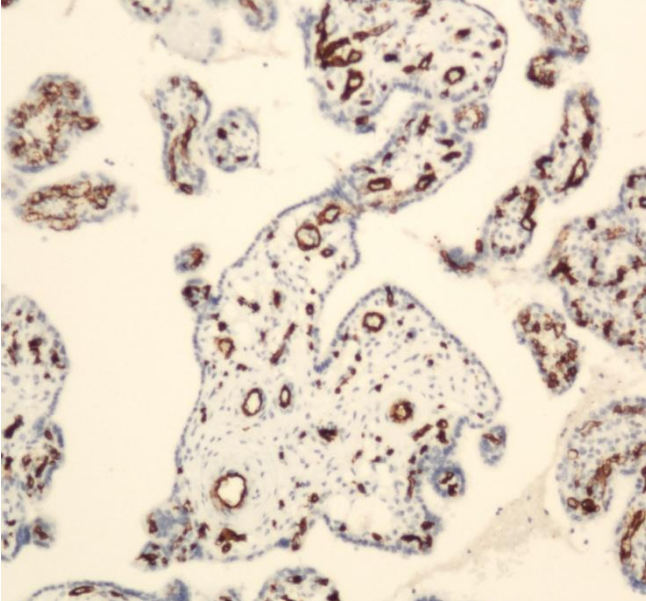
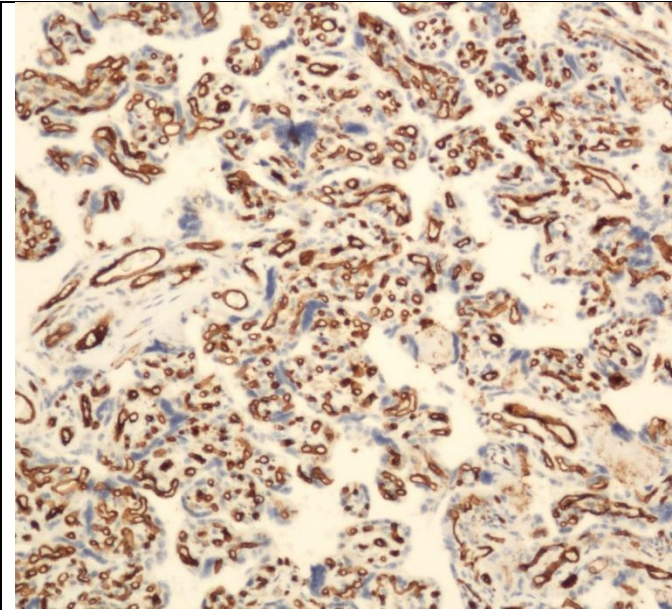
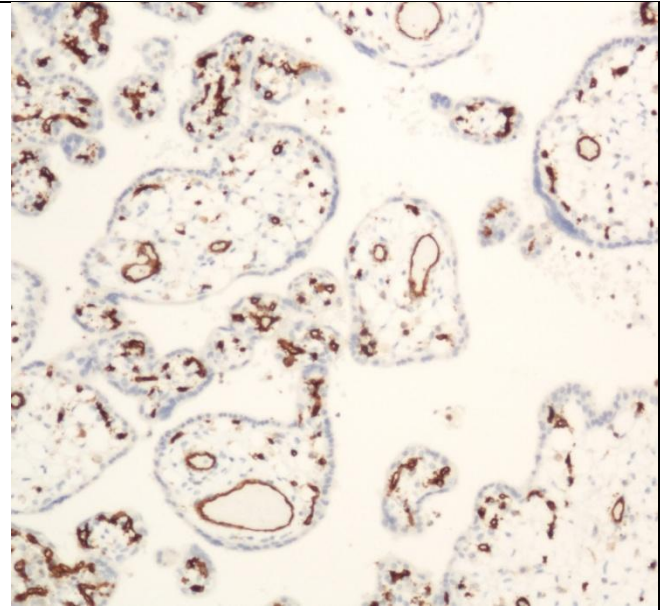
	сосудов при диффузной воспалительноклеточной лейкоцитарной инфильтрации
	
<p>Контрольная группа CD 31 периферическая зона Ворсинчатое дерево представлено преимущественно терминальными и единичными дифференцированными промежуточными ворсинами с явлениями ангиоматоза с иммуноэкспрессией CD31 в эндотелии сосудов</p>	<p>Основная группа CD 31 периферическая зона Ворсинчатое дерево, представленное преимущественно незрелыми промежуточными ворсинами с явлениями гиповаскуляризации с иммуноэкспрессией CD31 в эндотелии сосудов</p>

Рисунок 46. Иммуноэкспрессия CD 31, CD 34 в послодах контрольной (слева) и основной (справа) групп

	
<p>Контрольная группа CD 34 периферическая зона Ворсинчатое дерево представлено преимущественно терминальными и единичными дифференцированными промежуточными ворсинами с явлениями ангиоматоза с иммуноэкспрессией CD34 в эндотелии и перicyтарных клеточных элементах сосудов</p>	<p>Основная группа CD 34 периферическая зона Ворсинчатое дерево представлено преимущественно незрелыми промежуточными ворсинами с иммуноэкспрессией CD34 в эндотелии и перicyтарных клеточных элементах сосудов</p>

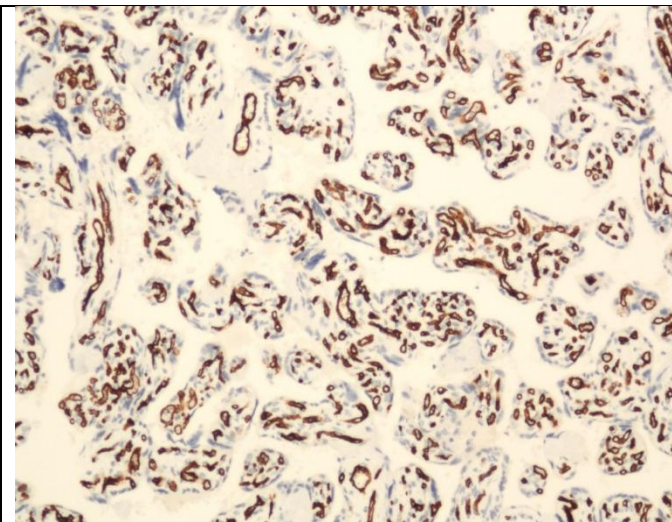


Контрольная группа CD 31 парацентральная зона Ворсинчатое дерево представленное преимущественно терминальными и единичными дифференцированными промежуточными и стволовыми ворсинами с явлениями ангиоматоза терминальных ворсин с иммуноэкспрессией CD31 в эндотелии сосудов

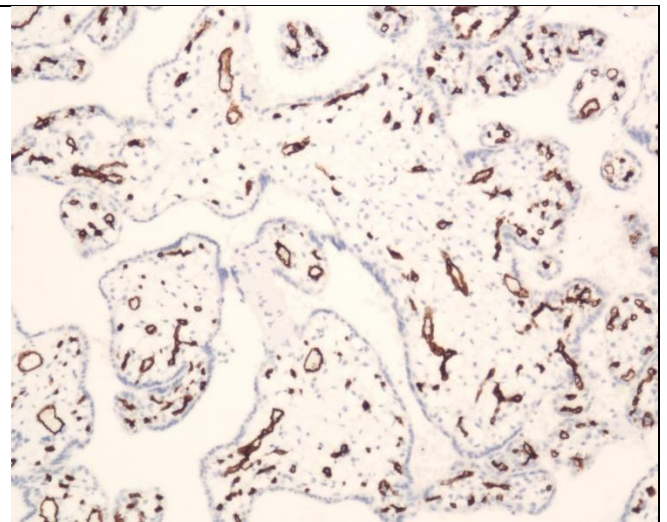


Основная группа CD 31 парацентральная зона Ворсинчатое дерево представленное преимущественно незрелыми промежуточными и формирующимися терминальными ворсинами с иммуноэкспрессией CD31 в эндотелии сосудов

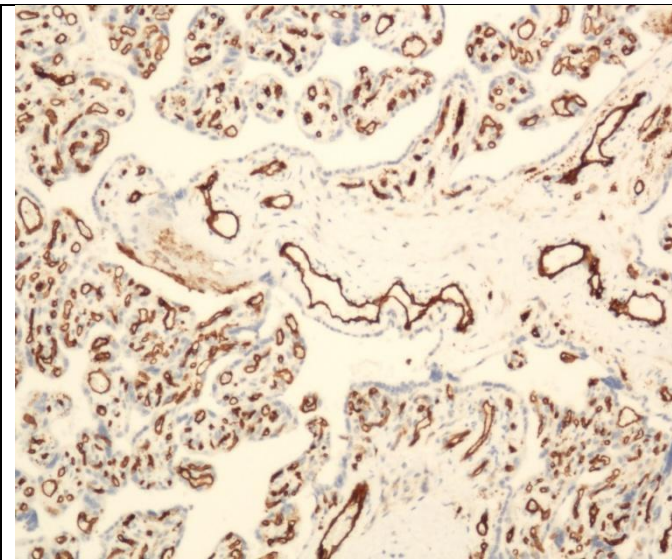
Рисунок 47. Иммуноэкспрессия CD 31, CD 34 в последах контрольной (слева) и основной (справа) групп



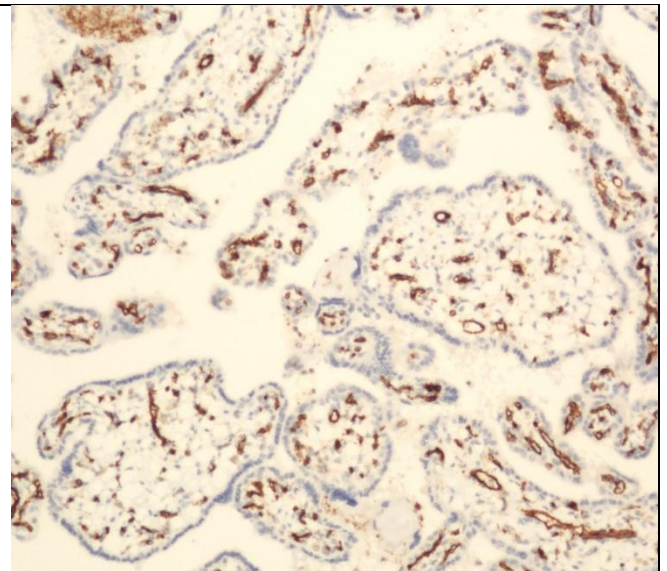
Контрольная группа CD 34 парацентральная зона. Ворсинчатое дерево представленное преимущественно терминальными и единичными дифференцированными промежуточными и стволовыми ворсинами с явлениями ангиоматоза терминальных ворсин с иммуноэкспрессией CD34 в эндотелии и перicyтарных кл. элементах сосудов



Основная группа CD 34 парацентральная зона. Ворсинчатое дерево представленное преимущественно терминальными и единичными дифференцированными промежуточными и стволовыми ворсинами с явлениями ангиоматоза терминальных ворсин с иммуноэкспрессией CD34 в эндотелии и перicyтарных клеточных элементах сосудов

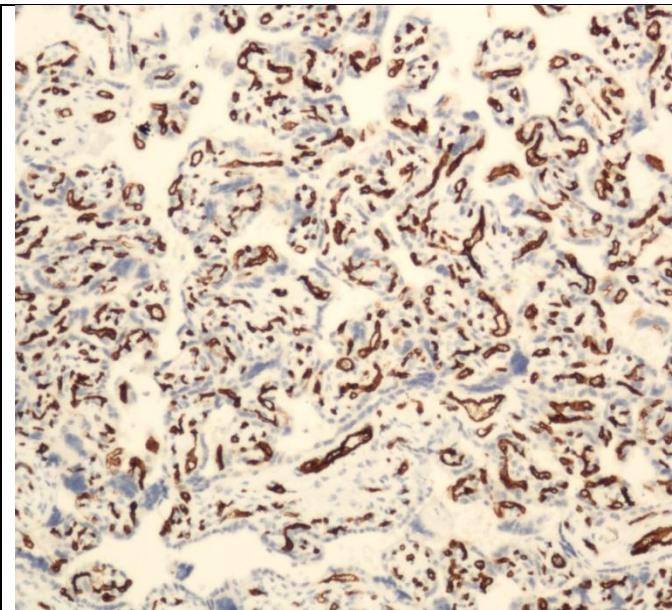


Контрольная группа CD 31 центральная зона. Ворсинчатое дерево представленное преимущественно терминальными и единичной ствовой ворсиной с явлениями ангиоматоза терминальных ворсин с иммуноэкспрессией CD31 в эндотелии сосудов

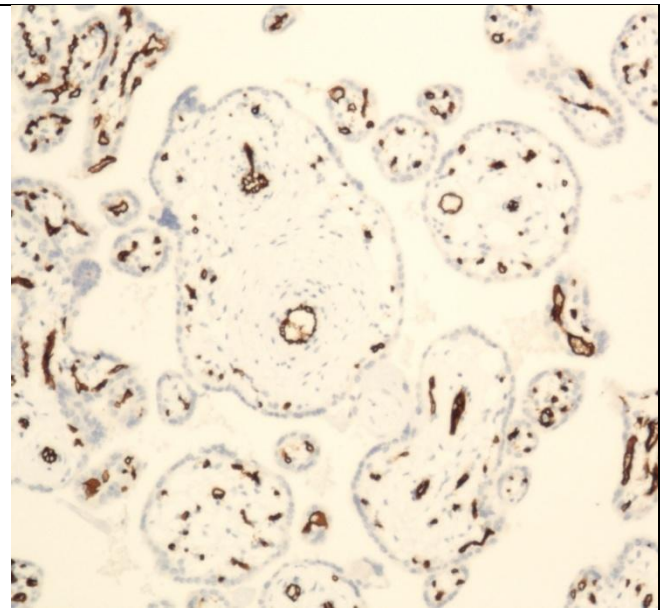


Основная группа CD 31 центральная зона. Ворсинчатое дерево представлено преимущественно незрелыми промежуточными ворсинками с иммуноэкспрессией CD31 в эндотелии сосудов

Рисунок 48. Иммуноэкспрессия CD 31, CD 34 в послетах контрольной (слева) и основной (справа) групп



Контрольная группа CD 34 центральная зона. Ворсинчатое дерево представленное преимущественно терминальными и единичной ствовой ворсиной с явлениями ангиоматоза терминальных ворсин с иммуноэкспрессией CD34 в эндотелии и перицитарных клеточных элементах сосудов



Основная группа CD 34 центральная зона. Ворсинчатое дерево представлено преимущественно терминальными и единичной ствовой ворсиной с явлениями ангиоматоза терминальных ворсин с иммуноэкспрессией CD34 в эндотелии и перицитарных клеточных элементах сосудов

Рисунок 49. Иммуноэкспрессия CD 31, CD 34 в послетах контрольной (слева) и основной (справа) групп

4.4 Клинические примеры

В подтверждение сказанного ниже приведены 2 примера клинических случаев сверхранных преждевременных родов, вошедших в проспективное исследование.

Пример 1.

Пациентка С., 30 лет, повторнобеременная (3) первородящая, жительница села. Акушерско-гинекологический анамнез, несмотря на предстоящие первые роды, достаточно насыщенный. С менархе страдала нарушениями менструального цикла в виде длительных задержек, был диагностирован синдром поликистозных яичников. Неоднократно проходила курсы лечения обострений хронического сальпингофорита, эндометрита. В связи с первичным бесплодием эндокринного генеза была выполнена лапароскопия, электрокаутеризация обоих яичников. Спустя год после операции наступила первая беременность, которая перестала развиваться в сроке 7 недель. По поводу неразвивающейся беременности было выполнено выскабливание стенок полости матки. Следующая беременность наступила менее чем через год, прегравидарная подготовка не проводилась. В сроке 19 недель излились околоплодные воды, произошёл поздний самопроизвольный аборт, осложнившийся кровотечением, выскабливанием стенок полости матки.

Соматический анамнез: ожирение II ст. (ИМТ = 35,4 кг/м²), хроническая артериальная гипертензия 1 ст. риск 2, язвенная болезнь желудка с 18 лет, онихомикоз кистей. Настоящая беременность наступила спустя 1 год после второй, прегравидарная подготовка также не проводилась. Течение беременности осложнилось бактериальным вагинозом (в посевах отделяемого из влагалища выделена *E.coli* 1* 10⁷ КОЕ/мл), в 13 недель кровомазанием, при УЗИ в сроке 16 недель выявлено предлежание плаценты. В 25 недель случился повторный эпизод кровотечения, при УЗИ – низкая плацентация. В сроке 26 недель 1 день отошли светлые околоплодные воды, пациентка была госпитализирована в учреждение 3 уровня.

Обследована в полном объёме, включена в исследование после подписания информированного согласия. Лабораторные данные: лейкоцитоз 19,5 * 10⁹/л,

палочкоядерные нейтрофилы = 18, СРБ = 48. При УЗ цервикометрии длина шейки матки 30 мм, индекс васкуляризации 5,5; при доплерометрии выявлено нарушение фето-плацентарной гемодинамики.

В связи с нарастанием клиники хориоамнионита при безводном промежутке 16 ч 40 мин, учитывая «незрелую» шейку матки, было выполнено кесарево сечение, извлечён живой новорождённый мужского пола массой 970г длиной 37 см с оценкой по шкале Апгар 4-6 баллов, переведён в ОРИТН.

В приведённом примере налицо влияние инфекционно-воспалительного фактора, травмы эндометрия при инструментальных вмешательствах, экстрагенитальной патологии (ожирения, АГ). Сочетание указанных обстоятельств привело к нарушению созревания ворсин, расстройствам кровообращения в плаценте, восходящему инфицированию фето-плацентарного комплекса (рисунки 50-53).

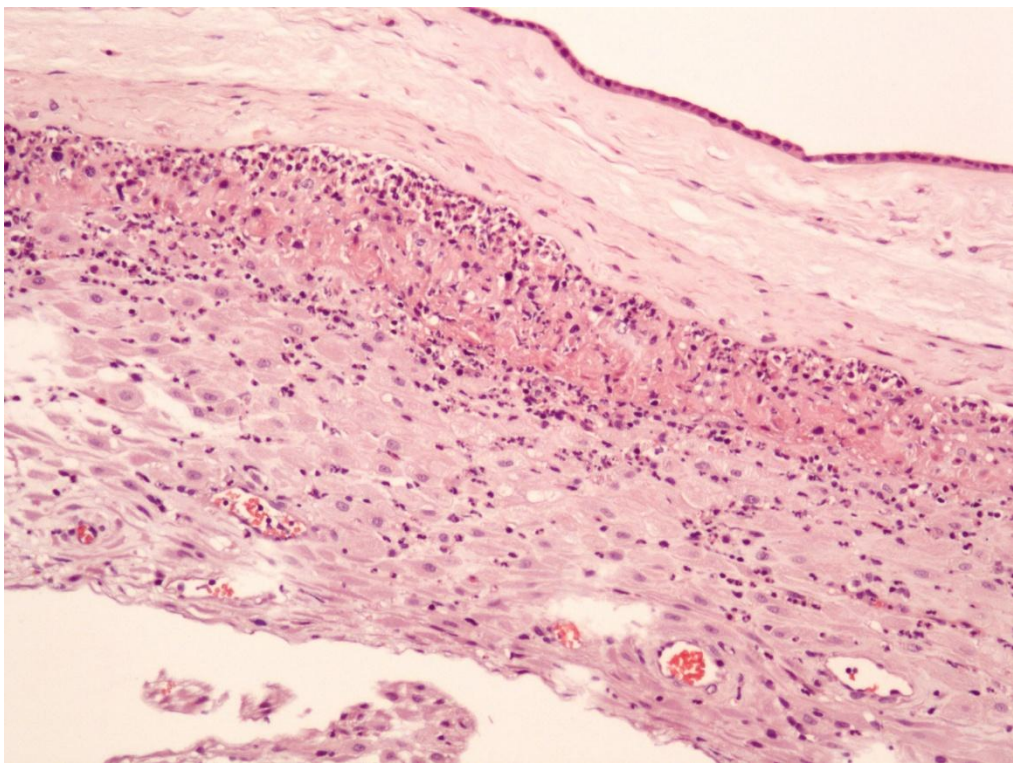


Рисунок 50. Умеренно выраженный серозный хориодецидуит. Диффузная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация в пределах децидуального и трофобластического слоев. Интактная мезодермальская основа трофобласта. Окр. гематоксилином и эозином $\times 100$

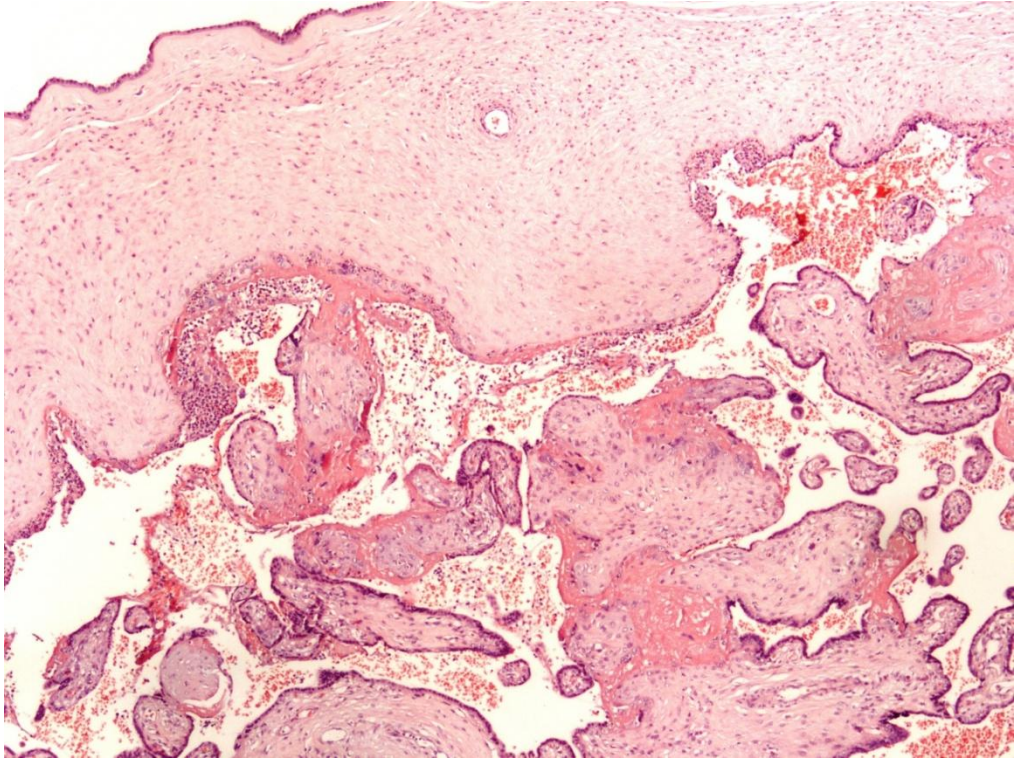


Рисунок 51. Субхориальный интервиллезит. Краевое стояние лейкоцитов с развитием фибринозно-лейкоцитарного воспаления. Гиповаскуляризированные фиброзированные незрелые промежуточные ворсины с наличием материнского фибриноида и венозного полнокровия в МВП. Окр. гематоксилином и эозином x40

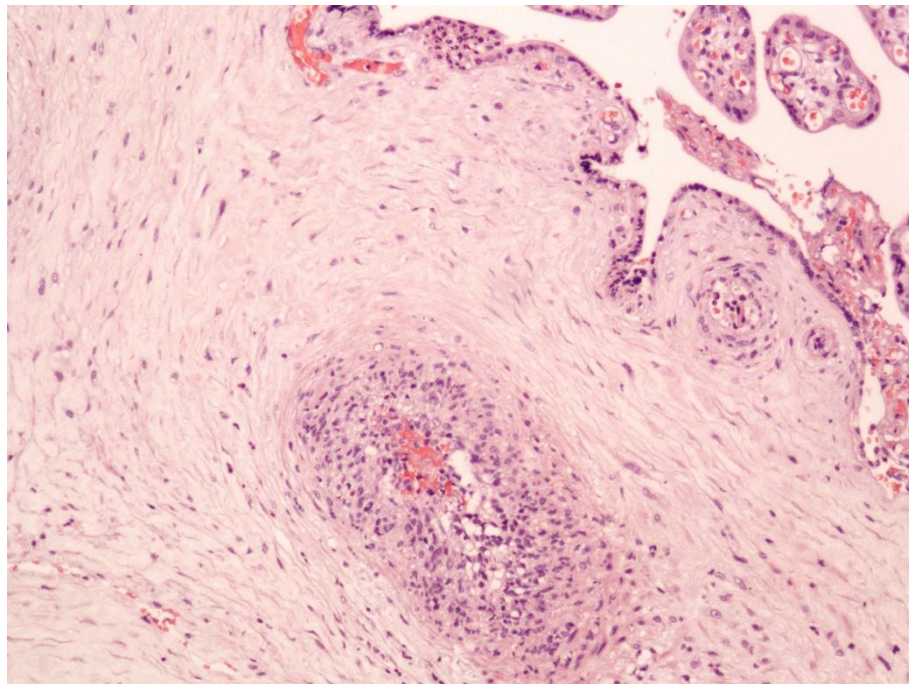


Рисунок 52. Серозный периваскулит с пролиферацией эндотелия сосуда. Субэпителиальные очаговые воспалительноклеточные лимфо-лейкоцитарные инфильтраты. Окр. гематоксилином и эозином x100

При иммуногистохимическом исследовании отмечается выраженное снижение экспрессии обоих маркеров (рисунок 53).

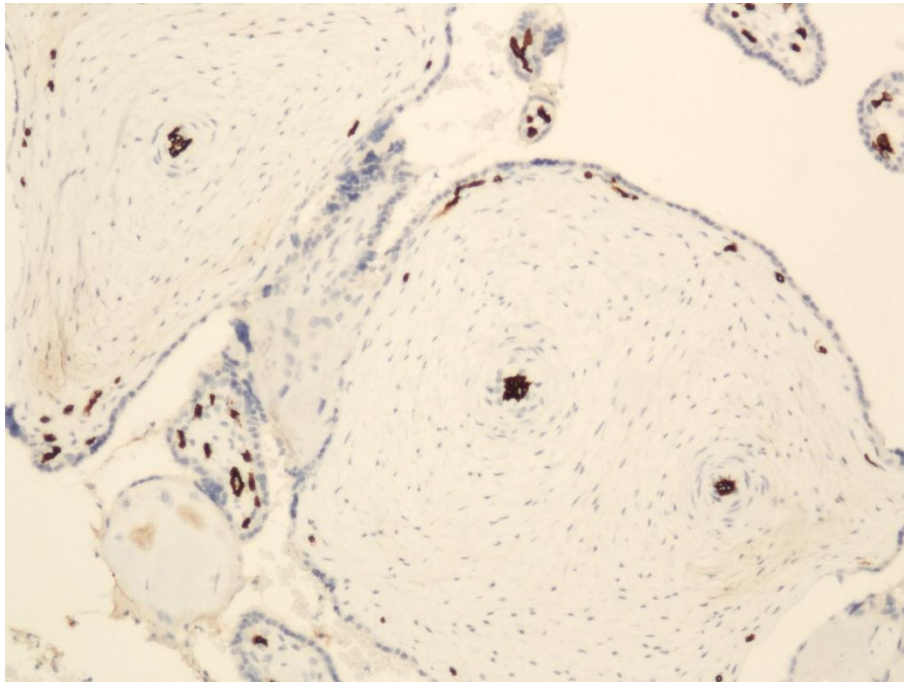


Рисунок 53. Облитерационная ангиопатия с иммуноэкспрессией CD34 в эндотелии сосудов и перицитарных клеточных элементах сосудов

Пример 2.

Пациентка А., 40 лет, повторнобеременная (3) повторнородящая (3), жительница села.

Акушерско-гинекологический анамнез: первая беременность завершилась экстренным оперативным родоразрешением путём кесарева сечения в срок по поводу клинически узкого таза (масса новорождённого 4100г). Послеоперационный период протекал без осложнений.

С целью контрацепции установлена негормональная ВМС, удалена через 3 года.

Вторая беременность наступила спонтанно, без прегравидарной подготовки, завершилась экстренным оперативным родоразрешением путём кесарева сечения в доношенном сроке в связи с дородовым излитием мекониальных околоплодных вод (масса новорождённого 3000г). Послеоперационный период осложнился эндометритом, на 3 сутки послеоперационного периода выполнено инструментальное

опорожнение полости матки.

Отмечено вторичное бесплодие в течение 3 лет, лечение и прегравидарная подготовка не проводились, третья беременность наступила спонтанно.

Соматический анамнез: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь взрослого типа с поражением почек.

Течение настоящей беременности осложнилось рецидивирующим кровомазанием с ранних сроков до 18 недель. В 25 недель была госпитализирована в акушерский стационар по месту жительства в связи с тянущими болями внизу живота, нерегулярным повышением тонуса матки. При обследовании выявлен анаэробный дисбиоз (*Enterococcus* sp. $1 * 10^6$ КОЕ/мл), анемия лёгкой степени, нарушение маточно-плацентарной гемодинамики. Проводимый токолиз оказался неэффективным, с пролабацией плодного пузыря пациентка была переведена в учреждение 3 уровня.

При поступлении уровень СРБ составил 6 мг/л, лейкоцитоз $11,7 * 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 4; измерение длины шейки матки и индекса васкуляризации оказалось невозможным из-за пролабации плодного пузыря. Была назначена санация влагалища, продолжен токолиз. На 7 сутки пребывания в стационаре 3 уровня излились светлые ОПВ, уровень СРБ возрос до 24 мг/л. Ещё через 2 суток началось кровотечение. В сроке 26 недель 4 дня по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты выполнено кесарево сечение, родился живой недоношенный новорождённый массой 990 г длиной 36 см с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов, переведён в ОРИТН.

В приведённом примере факторами риска сверхранных преждевременных родов выступили осложнённое течение 1 и 2 родов (внутриматочные манипуляции), инфекционные поражения половых органов (эндометрит в анамнезе, бактериальный вагиноз). Всё это привело к нарушению волн инвазии цитотрофобласта, развитию плацентарной недостаточности и инфицированию фето-плацентарного комплекса (подтверждается рисунками 54-57).

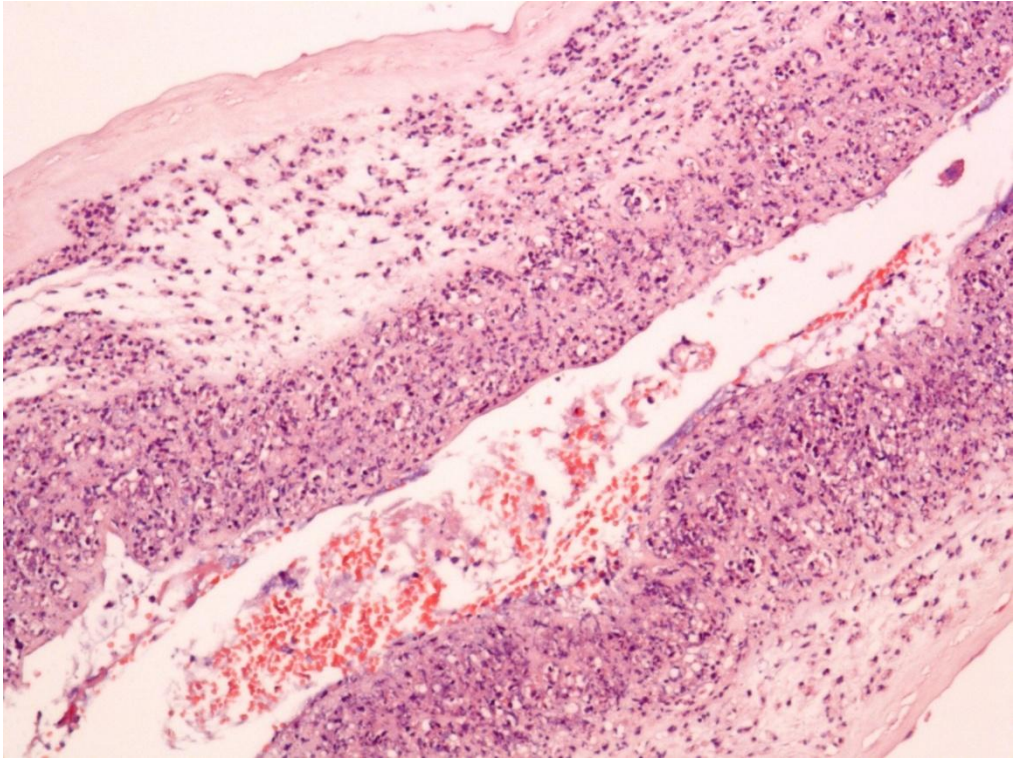


Рисунок 54. Серозно-гнойный мембранит. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация в пределах децидуального и трофобластического слоев с распространением на мезодермальную основу трофобласта. Окр. гематоксилином и эозином x100

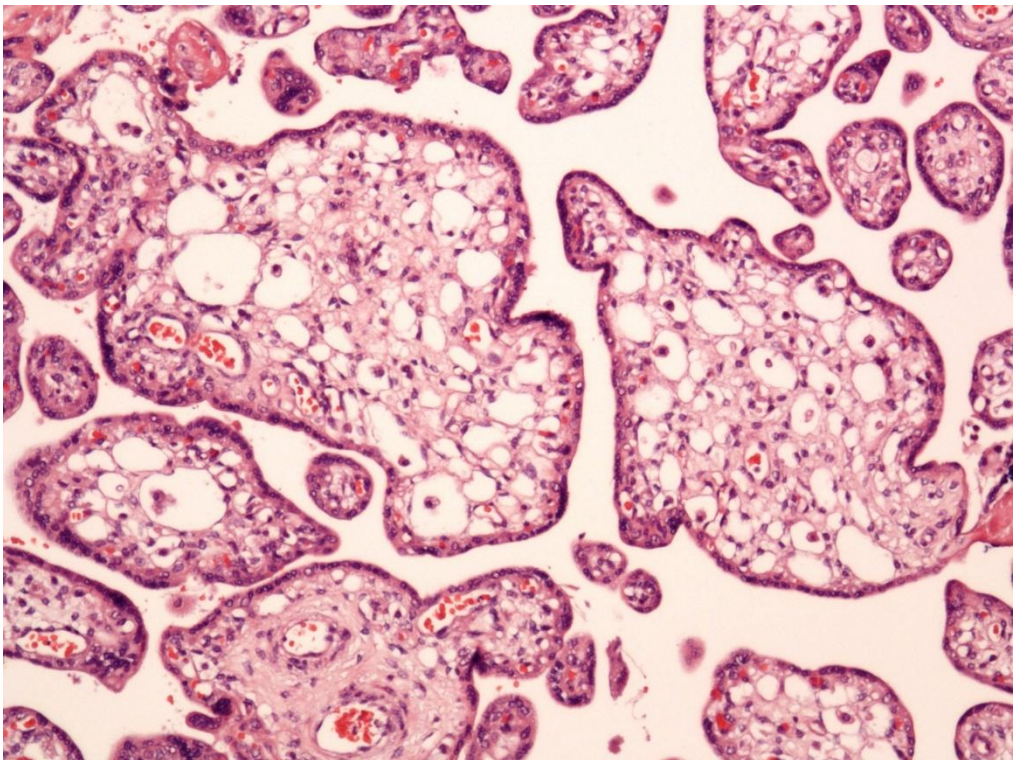


Рисунок 55. Незрелые промежуточные гиповаскуляризированные ворсины со стромальными каналами, наличием клеток Кашенко-Гофбауэра. Окр. гематоксилином и эозином x100

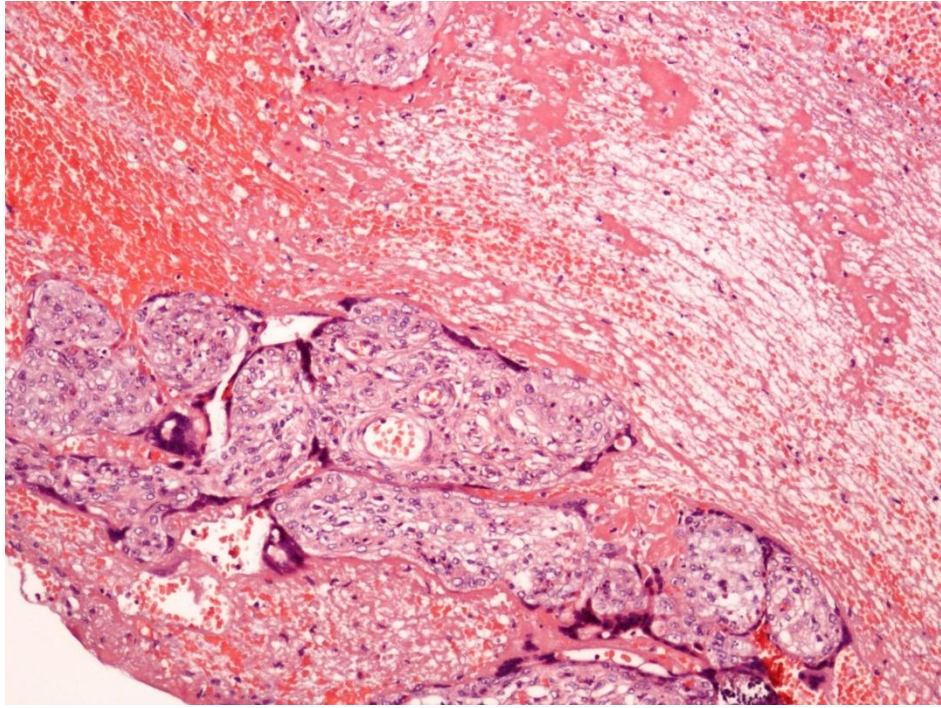


Рисунок 56. Тромбоз межворсинчатого пространства
Окр. гематоксилином и эозином x100

При иммуногистохимическом анализе плаценты пациентки А. отмечается умеренное снижение экспрессии молекул адгезии, что свидетельствует о гиповаскуляризации ворсин, невозможности развития в дальнейшем полноценных компенсаторно-приспособительных реакций (рисунок 57).

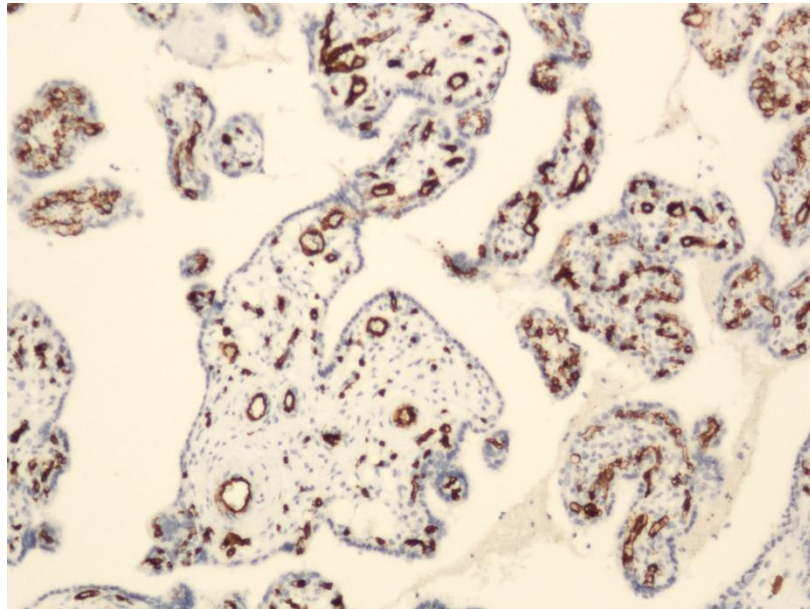


Рисунок 57. Ворсинчатое дерево, представленное преимущественно незрелыми промежуточными ворсинами с иммуноэкспрессией CD34 в эндотелии и перицитарных клеточных элементах сосудов

В соответствии с предложенным комплексом прогностических лечебных мероприятий работа с пациентками основной группы проспективного этапа была продолжена. Всего прегравидарную подготовку прошли 12 женщин, беременность наступила у 10 из них. Все 10 пациенток благополучно миновали срок сверхранных преждевременных родов, 9 родоразрешились доношенным ребенком, 1 женщина – в сроке 33 недели 4 дня. Рассмотрим 2 клинических примера.

Пример 3.

Пациентка С., 35 лет, повторнобеременная (7) повторнородящая (3), жительница города. Первые 2 беременности перестали развиваться в сроке 12 недель, по поводу чего выполнялось инструментальное опорожнение полости матки. Третья беременность завершилась поздним выкидышем в сроке 18 недель, при гистологическом анализе последа установлен плацентит. Следующая беременность прервалась в сроке 7-8 недель на фоне гриппа. В дальнейшем пациентка дважды рожала в сверхранные сроки, дети погибли в течение 1 суток жизни. На этапе прегравидарной подготовки были выявлены факторы риска досрочного прерывания беременности: бактериальный вагиноз, обнаружение в цервикальном канале *E.coli*10⁷ КОЕ/мл, травматическая истмико-цервикальная недостаточность, хронический эндометрит, избыточная масса тела, недостаточность 2 фазы менструального цикла. Проведены лечебные мероприятия: антибиотикотерапия с учётом антибиотикограммы, гестагеновая поддержка 2 фазы менструального цикла, снижение массы тела, санаторно-курортное лечение. Для оценки состояния эндометрия дважды выполнена гистерскопия. После наступления беременности продолжен приём препаратов прогестерона, в сроке 14 недель профилактически наложен круговой шов на шейку матки. В сроке 37 недель пациентка родоразрешилась через естественные родовые пути живым ребёнком мужского пола с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов.

Пример 4.

Пациентка Ч., 26 лет, повторнобеременная (4) повторнородящая (3), жительница города. Первая беременность завершилась срочными родами без осложнений. Вторая беременность была прервана инструментальным путём по желанию

женщины. Послеабортный период осложнился острым эндометритом. Третья беременность наступила без прегравидарной подготовки, в сроке 25 недель началась регулярная родовая деятельность, в связи с неправильным положением плода выполнено кесарево сечение, ребёнок погиб на 2 сутки. Консультирование на прегравидарном этапе выявило дисбиоз влагалища, бессимптомную бактериурию. Была назначена антибактериальная терапия в соответствии с антибиотикограммой, лечение проводилось совместно с урологом. Однако контрольные микробиологические исследования выполнены не были в связи с наступлением беременности. В сроке 33 недели 4 дня развилась регулярная родовая деятельность, выполнено кесарево сечение по поводу несостоятельности рубца на матке. Родился живой недоношенный ребёнок мужского пола с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов. Ребёнок был переведён в отделение патологии новорождённых, откуда выписан домой на 14 сутки.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2018г.), частота преждевременных родов в различных странах не одинакова, варьирует от 5 до 18%. Факторы риска данного осложнения многообразны, в литературе описаны генетические, социально-демографические, анамнестические, а также влияние неблагоприятных факторов среды в течение настоящей беременности (Zhang G., Feenstra V. et al., 2017). Однако стоит отметить, что для каждого отдельного государства наибольшее значение приобретают «свои» конкретные факторы риска. Так для стран Юго-Восточной Азии и Африки к Югу от Сахары, где происходит около 60% преждевременных родов от общемирового числа, существенными являются общие инфекционные заболевания на фоне неполноценного питания и дефицита массы тела, юного возраста беременных. В странах с высоким уровнем дохода (Северная Европа, Австралия, Великобритания), где показатели досрочных родоразрешений наименьшие в мире, на первое место выходят экстрагенитальные заболевания, что связано с повышением возраста женщин, реализующих репродуктивную функцию. Кроме того, в экономически развитых странах весомым является вклад вспомогательных репродуктивных технологий. То есть высокий уровень дохода государства не всегда приводит к низким показателям преждевременных рождений, ярким примером тому служат Соединённые Штаты Америки, они входят в «десятку» стран с наиболее высоким уровнем преждевременных родов. Таким образом, поиск наиболее значимых факторов риска является необходимой задачей для каждого государства в отдельности (Ferrero D.M., Larson J. et al., 2016). Вполне возможен и тот факт, что для каждого региона страны эти данные будут различными (Murray S.R., Juodakis J., et al., 2019).

Отдельно стоит остановиться на проблеме срока преждевременных родов. Не вызывает сомнений, что чем меньше срок гестации, тем хуже прогноз для новорождённого. Именно поэтому сверхранние преждевременные роды выделены в особую группу. Выделение факторов риска, способствующих прерыванию беременности в сроках 22-27,6 недель, имеет значение для их прогнозирования, а значит, снижения

смертности и инвалидности у детей.

В нашем исследовании мы попытались определить не только предикторы сверххранних преждевременных родов, но и обстоятельства, от которых зависит их исход.

Теперь перейдём к результатам проведённого нами двухэтапного исследования.

Ретроспективный этап был выполнен с целью выделения факторов риска сверххранних преждевременных родов из множества общих для всех досрочных родоразрешений. Это необходимо для создания мер по профилактике прерывания беременности в очень ранние сроки.

В него вошли пациентки, родившие преждевременно в сроки от 22 до 36 недель 6 дней в течение 1 года, а также женщины со срочными родами, произошедшими в тот же период времени. Вначале были рассмотрены общие факторы риска для всех преждевременных родов. Обращает на себя внимание статистически значимое преобладание повторнородящих пациенток в когорте преждевременных родов вне зависимости от срока беременности на момент родоразрешения. Вероятно, это связано с, как правило, более насыщенным анамнезом у повторнородящих. В связи с подобным предположением далее была подробно рассмотрена акушерско-гинекологическая и соматическая история исследуемых женщин. Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей (Посисеева Л.В., Перетятко Л.П. и соавт., 2015; Magnus M.C., Wilcox A.J. et al., 2019).

По данным литературы, наиболее часто преждевременно родившие пациентки имеют предшествующие потери беременности (Плужникова Т.А., Комаров Е.К., 2015; Марат А., Укыбасова Т., 2017; Linehan L.A., Morris A.G. et al., 2019). В нашем исследовании в группе сверххранних преждевременных родов невынашивание беременности встречалось статистически значимо чаще, чем у остальных пациенток, причём наиболее распространённой формой явился самопроизвольный аборт.

Что касается влияния медицинского аборта на последующее вынашивание беременности, то, вопреки данным литературы (Савельева Г.М., Сухих Г.Т. и

соавт., 2017), значимого влияния на развитие преждевременных родов в нашем исследовании отмечено не было.

Отдельно изучена роль внутриматочных вмешательств. Показаниями для внутриматочных вмешательств явились неполный самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность, бесплодие, нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи, остатки плацентарной ткани после родов. Оказалось, что пациентки со сверхранными родами перенесли данную манипуляцию значительно чаще (медиана составила 1,4), чем женщины, родившие в срок (медиана – 0,6). Что ещё раз доказывает значимость акушерско-гинекологического анамнеза в генезе сверхранных преждевременных родов. Кроме указания на гинекологическое заболевание или акушерское осложнение внутриматочные вмешательства могут осложниться воспалительным заболеванием гениталий.

Ряд отечественных и зарубежных авторов (Сухих Г.Т., Ходжаева З.С., 2014; Гаврилова А.А., Парыгина А.Н., 2018; Собо Т., Kacarovsky M. et al., 2018) высказывают мнение о том, что ведущей причиной преждевременных родов является влияние инфекционно-воспалительного фактора, причём чем меньше срок беременности, тем большую роль он играет. В нашей работе было рассмотрено воздействие воспалительных заболеваний женского генитального тракта в анамнезе. Оказалось, что пациентки, родившие до 28 недель, чаще страдали сальпингоофоритом и эндометритом, чем женщины со срочными родами. В то же время различий между группами преждевременных родов выявлено не было. Таким образом, наше исследование не противоречит указанным литературным источникам (Кузибаева Р.К., Гранатович Н.Н., 2016). Ещё более интересная картина наблюдалась при оценке частоты встречаемости цервицита. Статистически значимые отличия обнаружены при сравнении группы сверхранных родов с ранними и преждевременными. То есть представляется вероятным роль цервицита в восходящем инфицировании фетоплацентарного комплекса и, как следствие, развитии преждевременных родов. Кроме того, полученные результаты наводят на мысль о чрезвычайной важности проведения прегравидарной подготовки у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий в анамнезе.

Таким образом, наиболее значимыми анамнестическими факторами риска развития сверххранних преждевременных родов, по результатам нашего исследования, являются повторные роды, потери беременности, чаще всего в виде самопроизвольных абортов, внутриматочные вмешательства, инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, а именно сальпингоофорит, эндометрит, цервицит.

Однако помимо данных акушерско-гинекологического анамнеза в качестве факторов риска преждевременных родов нередко выступают экстрагенитальные заболевания (Пустотина О.А., Ахмедова А.Э., 2016).

Прежде всего было рассмотрено влияние индекса массы тела. Данные литературы оказались достаточно противоречивыми. Относительно ожирения большинство авторов сходятся во мнении, что данный фактор повышает риск преждевременных родов (Shaw Gary M., Wise Paul H. et al., 2014; Wang L.F., Zhou H. et al., 2016; Zhou Y., Li H. et al., 2019). Хотя исследование, проведённое Riley K.L. и соавторами в Калифорнии (2016), показало, что у повторнородящих женщин ожирение ассоциировано со снижением риска преждевременных родов. В нашем исследовании выявлена статистическая значимость различий между группами сверххранних и срочных родов по распространённости ожирения и избыточной массы тела. Что касается дефицита веса, то есть мнения как о негативном влиянии на продолжительность беременности (Rahman M.M., Abe S.K. et al., 2015), так и об отсутствии связи между этими явлениями (Neggers Y.H., 2015). В нашей когорте статистически значимых отличий между группами по распространённости дефицита массы тела не обнаружено, хотя наибольшее количество женщин с ИМТ менее 18,5 кг/м² зафиксировано в группе со сверххранними преждевременными родами. Вероятно, отсутствие единого мнения в научном мире относительно ассоциации индекса массы тела и преждевременных родов связано со значительными колебаниями данного показателя по странам и регионам. Причём эти колебания в значительной мере зависят от немедицинских причин: уровня дохода государства, культурных обычаев и традиций общества.

Одним из наиболее распространённых экстрагенитальных заболеваний является артериальная гипертензия. Как и ожирение, она является компонентом

метаболического синдрома – нарушения обмена веществ, приводящего к системному поражению сосудов (Падыганова А. В., Чичерина Е.Н., 2014). Именно с генерализованным сосудистым спазмом связано влияние артериальной гипертензии на течение беременности. Повышение артериального давления при беременности может быть следствием существовавшей ранее хронической артериальной гипертензии или гипертензивных расстройств, вызванных беременностью, но о них речь пойдёт ниже. Как правило, хроническая артериальная гипертензия является показанием для индуцированных преждевременных родов вследствие невозможности контроля уровня артериального давления с помощью разрешённых во время беременности препаратов, следовательно, многократным повышением риска сосудистых катастроф (Чухловина М.Л., Медведев С.Е., 2018). В нашем исследовании статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости данного заболевания не выявлено. Однако в группе ранних преждевременных родов процент обнаружения артериальной гипертензии несколько выше, чем в остальных. И именно в этой группе частота индуцированных родов наибольшая (превышает 50%). Возможно, это связано с декомпенсацией существовавших ранее сердечно-сосудистых заболеваний вследствие резко возросшей нагрузкой в начале 3 триместра (повышение ОЦК, увеличение внутрибрюшного давления, снижение подвижности диафрагмы).

Говоря о влиянии экстрагенитальных заболеваний на развитие преждевременных родов нельзя не упомянуть инфекционные заболевания мочевыводящих путей. По мнению ряда авторов (Миникаева Л.Р., Магсумов А.М. и соавт., 2015; Гондаренко А. С., Галина Т.В. и соавт., 2016; Тетелютина Ф.К., Черненкова М.Л.; 2018), пиелонефрит является экстрагенитальным заболеванием, наиболее часто осложняющим беременность и роды. Ведощенко Т.В., Клычева О.И. и соавт. (2014) указывают на возможность восходящего инфицирования фето-плацентарного комплекса при заболеваниях мочевыводящих путей за счёт анатомической близости выделительной и половой систем. Имеются данные об общности микробных этиологических факторов при воспалительных заболеваниях почек и гениталий (Мельникова Т.А., Падруль М.М. и соавт., 2017). Кроме того, не исключено гематогенное

распространение возбудителей к плаценте, оболочкам и плоду при рецидивах пиелонефрита. Предрасполагающими факторами обострений являются сдавление мочеточников растущей маткой и иммуносупрессия при беременности (Стяжкина С.Н., Черненкова М.Л. и соавт, 2015). В нашем исследовании частота инфекционных заболеваний мочевыводящих путей не имеет статистически значимых отличий по группам. Хотя отмечается повышение распространённости с увеличением срока беременности: от 24% случаев при сверххранних родах до 34% - при срочных. Вероятно, это связано с усугубляющимся затруднением оттока мочи по мере роста плода.

Таким образом, в нашем исследовании среди экстрагенитальных заболеваний специфических факторов риска сверххранних преждевременных родов не выявлено. Ожирение способствуют досрочному родоразрешению в любые сроки, артериальная гипертензия – в сроке ранних преждевременных родов. Влияние дефицита массы тела и инфекционных заболеваний мочевыводящих путей на развитие преждевременных родов в нашей работе оказалось статистически незначимым.

Переходя к особенностям течения беременности, в первую очередь стоит отметить угрозу прерывания в различные сроки. В нашей работе была оценена частота встречаемости угрожающего выкидыша в сроках, соответствующих первой и второй «волнам» инвазии цитотрофобласта. Эти периоды имеют особое значение для дальнейшего развития беременности, так как от их течения зависит формирование плаценты: под действием неблагоприятных факторов повышается риск развития плацентарной недостаточности (Намжилова Л.С., Фаткуллина И.Б. и соавт., 2015). По нашим данным, угроза прерывания беременности в сроке 6-8 недель отмечалась примерно у четверти женщин с преждевременными родами всех сроков, почти у 20% пациенток со срочными родами, статистически значимых различий между группами выявлено не было. Что касается угрозы позднего выкидыша в 16-18 недель, то обнаружены статистически значимые различия между группами сверххранних и срочных родов. То есть, можно предположить, что прерывание беременности в сроке от 22 до 27 недель 6 дней происходит вследствие плацентарной недостаточности, формированию которой способствует угрожающий поздний

самоаборт в период второй «волны» инвазии цитотрофобласта.

При недостаточной глубине проникновения трофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий в них не происходит разрушение эндотелия, мышечной оболочки, замещение эластических мембран фибриноидом. В результате у сосудов матери сохраняется способность к спазму в ответ на раздражители, просвет их сужен относительно гестационной нормы. Всё это приводит к недостаточному приросту маточно-плацентарного кровотока с увеличением срока беременности, гипоксии самой плаценты и плода. Маркером неполноценной инвазии цитотрофобласта, который можно выявить уже в 1 триместре беременности, является нарушение маточно-плацентарной гемодинамики. Из литературных источников (Капительный В.А., Беришвили М.В. и соавт., 2016) известно, что нарушение маточно-плацентарного кровотока является следствием спазма артерий, поэтому может быть предиктором преэклампсии и фето-плацентарной недостаточности. В нашем исследовании наибольшая статистически значимая частота обнаружения данного состояния отмечена в группе ранних преждевременных родов (50%). Возможно, это связано с высокой частотой встречаемости артериальной гипертензии в указанной группе.

Развитие плаценты происходит поэтапно. При недостаточности маточно-плацентарного кровообращения в ответ на умеренную гипоксию в плаценте наблюдается избыточная пролиферация сосудов, то есть формируется компенсаторный ангиоматоз, способствующий компенсации плацентарной недостаточности. При тяжёлой гипоксии в плаценте нарушается развитие ворсинчатого дерева, вслед за маточно-плацентарной недостаточностью развивается фето-плацентарная (Лазарева Г.А., Хурасева А.Б. и соавт., 2014). Начиная со второго триместра, при доплерографии можно обнаружить нарушение фето-плацентарной гемодинамики. Критические нарушения плодово-плацентарной гемодинамики рассматривают в качестве показаний для индукции родов. В нашем исследовании наибольшая частота встречаемости указанных нарушений отмечена в группе ранних преждевременных родов (статистически значимые различия выявлены с группой сверхранних родов) – 36,7%. Что закономерно, так как в этой же группе была обнаружена максимальная

частота расстройств маточно-плацентарной гемодинамики, а описанные доплерометрические особенности являются последовательными этапами развития плацентарной недостаточности. Несколько ниже данный показатель в группе преждевременных родов – 26,3%, существенно ниже в группах сверхранных (18,4%) и поздних (19%) родов, не встречался при срочных родах.

Наиболее тяжёлой формой фето-плацентарной недостаточности, свидетельствующей об истощении компенсаторных возможностей плаценты, является задержка роста плода (Волкова Е.В., Копылова Ю.В., 2013). Данное состояние может служить показанием для индукции родов для предотвращения внутриутробной гибели плода. По нашим данным, статистически значимые различия выявлены между группами сверхранных и преждевременных родов, наибольшая частота встречаемости ЗРП зафиксирована в 3 группе – 27,6%, во 2 группе (ранние преждевременные роды) данный показатель несколько ниже – 26,7%, в 1 и 4 группах существенно ниже – 13,8% и 17,2% соответственно, при срочных родах (5 группа) – 3,85%. Объяснить выявленные отличия можно с позиций постепенного усугубления ФПН: НМПГ и НФПГ чаще обнаруживались во 2 группе, но более тяжёлые проявления развились позже.

Возвращаясь к вопросу нарушений маточно-плацентарной гемодинамики, необходимо повторить, что указанная доплерометрическая особенность может являться предиктором преэклампсии. Преэклампсия представляет собой гипертензивное осложнение беременности, формирующееся в результате нарушения инвазии цитотрофобласта, то есть присутствует общее звено патогенеза с плацентарной недостаточностью. Часто фоном для развития данного опасного осложнения гестационного процесса выступают экстрагенитальные заболевания: артериальная гипертензия, ожирение, заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит) (Симанов И.В., 2017). Опасность преэклампсии состоит в генерализованном спазме артериальных сосудов матери, приводящем к глубокому нарушению функции её жизненно важных органов, гипоксии и задержке роста плода. Указанное осложнение беременности развивается после 22 недель и непрерывно прогрессирует. Тяжёлая преэклампсия является показанием к индуцированному родоразрешению ввиду

опасности развития смертельно опасных осложнений для матери и плода (Бексултанова М.У., Нургалиева Г.Т., 2015). В нашем исследовании при сравнении групп по частоте встречаемости тяжёлой преэклампсии оказалось, что в группах ранних и преждевременных родов распространённость наибольшая (по 23%), различия с группой сверхранных родов статистически значимы только для пациенток с преждевременными родами. То есть тяжёлая преэклампсия чаще имела место в тех группах, где распространённость фоновых соматических заболеваний и плацентарной недостаточности наибольшая.

Рассмотренные специфические осложнения гестационного процесса – фето-плацентарная недостаточность, преэклампсия – вместе с преждевременными родами входят в состав «больших» акушерских синдромов. Данное понятие было введено R. Romero, G.C. Di Renzo в 2009 году. «Большие» акушерские синдромы - это группа состояний, объединённых общим этиопатогенезом. Среди этиологических факторов выделяют нарушения плацентации, оксидативный и нитрозативный стресс, генетическую предрасположенность, а также воспаление (Носенко Е.Н., Жук С.И. и соавт., 2017). Речь идёт о внутриамниотическом воспалении. Roberto Romero et al. (2014, 2015) исследовали околоплодные воды, полученные при трансабдоминальном амниоцентезе, у пациенток со спонтанными преждевременными родами. В них определяли наличие микроорганизмов, концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6). Оказалось, что стерильное внутриамниотическое воспаление предшествует преждевременным родам с целым плодным пузырём чаще, чем микробно-ассоциированное. Что касается досрочного родоразрешения с преждевременным разрывом плодных оболочек, то микробная инвазия обнаруживалась практически в 50% случаев. Указанные результаты Romero et al. связывают с влиянием гормонов стресса и провоспалительных цитокинов. Однако микроорганизмы всё же определялись в околоплодных водах, а также плодных оболочках и плаценте преждевременно родивших женщин. В большинстве случаев микробный состав амниотической жидкости соответствовал влагалищной микробиоте, что подтверждает роль восходящего инфицирования фето-плацентарного комплекса (Romero R., Miranda J. et al., 2015; Радзинский В.Е., Костин И.Н. и соавт., 2018). Но

в ряде случаев микроорганизмы, обнаруженные в околоплодных водах, повторяли биоценоз ротовой полости, что доказывает возможность гематогенного проникновения инфекта (Fischer L.A., Demerath E. et al., 2019). В современной литературе (Vinturache A.E., Gyamfi-Bannerman C. et al., 2016; Radochova V., Kacerovska Musilova I. et al., 2018; Радзинский В.Е., Костин И.Н. и соавт., 2018) всё чаще высказывается мнение о связи дисбиотических состояний других локализаций (ротовая полость, кишечник) с преждевременными родами. В нашей работе была изучена распространённость инфекционно-воспалительных и дисбиотических состояний влагалища в течение настоящей беременности. Оказалось, что патологические изменения вагинального микробиоценоза сопровождают более половины преждевременных родов в любом сроке, в то же время при своевременном родоразрешении встречаются лишь в 19,2% случаев (различия между группами сверхранных и срочных родов статистически значимы). Наибольшая частота встречаемости инфекционно-воспалительных и дисбиотических состояний влагалища отмечена в группе сверхранных родов (отличие от группы преждевременных родов статистически значимо). Полученный нами результат подтверждает данные литературы о том, что влияние инфекционного фактора на развитие преждевременных родов тем больше, чем меньше срок беременности (Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р. и соавт., 2018; Romero R., Miranda J. et al., 2015; Deng W., Yuan J. et al., 2019).

Радзинский В.Е. и соавт. (2014) показали, что бактериальный вагиноз хоть и является предиктором недонашивания, но лечение его во время беременности на исход не влияет. Всё это позволяет предположить, что, во-первых, необходима коррекция биоценоза влагалища, кишечника, ротовой полости на прегравидарном этапе, во-вторых, стоит избегать нерациональной антибактериальной терапии на всех этапах жизни женщины. Вероятно, одной из причин, по которой инфекционный фактор столь значим в нашей стране, является высокая частота необоснованного применения антибиотиков. Эти препараты широко применяются при вирусных заболеваниях, после «чистых» плановых операций, кроме того нередки случаи самолечения короткими курсами вследствие доступности, безрецептурной продажи. Всё это, по мнению Яковлева С.В. (2015), может вернуть человечество в

«доантибиотическую» эру, когда инфекционные заболевания снова станут неизлечимыми.

Продолжая тему роли инфекции в генезе преждевременных родов, необходимо отметить, что внематочные инфекционные заболевания также могут спровоцировать спонтанное прерывание беременности (Гондаренко А. С., Галина Т.В. и соавт., 2016; Радзинский В.Е., Костин И.Н. и соавт., 2018). В нашем исследовании была оценена роль острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, перенесённых в течение настоящей беременности. По данным Калиматовой Д.М. и Шатуновой Е.П. (2015), эти заболевания многократно повышают риск прерывания беременности. Однако в нашем исследовании указанная взаимосвязь выявлена не была. Возможно, это связано с отсутствием в исследуемой когорте случаев тяжёлого течения острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей.

Но не только инфекционно-воспалительные экстрагенитальные заболевания могут осложнять течение беременности. Наиболее распространённым невоспалительным соматическим заболеванием у женщин является анемия. Литературные данные о её роли в досрочном родоразрешении противоречивы: Rahman M.M., Abe S.K. et al. (2016) указывают на наличие связи между анемией и преждевременными родами, Zhang Y., Li Z. et al. (2018) данную зависимость отрицают. При оценке частоты встречаемости анемии в нашем исследовании оказалось, что она осложняет течение беременности во всех группах достаточно часто: свыше 50% в группах сверхранних и поздних преждевременных родов, немногим ниже 50% в остальных, включая группу пациенток со срочными родами. Статистически значимых отличий не обнаружено, то есть анемия не является фактором риска преждевременных родов, по результатам нашего исследования. Но такое широкое распространение этого заболевания наводит на мысль о необходимости выяснения причин и коррекции пониженного уровня гемоглобина как на прегравидарном этапе, так и в течение беременности. Так как, по данным учёных (Серов В.Н., Бурлев В.А. и соавт., 2014), анемия беременных способствует слабости родовой деятельности, гипотоническим кровотечениям, гнойно-септическим осложнениям в послеродовом периоде,

гипогалактии.

Рассмотренные выше осложнения беременности, как правило, имеют характерную клиническую картину (боли внизу живота, патологические выделения из половых путей, повышение артериального давления и т.д.), что отличает их от другого немаловажного осложнения гестационного процесса – истмико-цервикальной недостаточности. Она длительное время протекает бессимптомно, представляет собой укорочение и/или дилатацию цервикального канала (Черняева В.И., Неудахина И.О. и соавт, 2016). Роль ИЦН в развитии преждевременных родов не подлежит сомнению (Лосева О.И., Прохорович Т.И. и соавт., 2018), представляет интерес определение срока, в котором чаще происходит прерывание беременности. В нашей работе статистически значимые различия установлены для группы сверхранных родов с группами преждевременных, поздних и срочных родов. Отличий между 1 (сверхранные роды) и 2 (ранние роды) группами пациенток обнаружено не было. Что говорит о наличии связи между истмико-цервикальной недостаточностью и прерыванием беременности в сроке до 31 недели.

Таким образом, к факторам риска сверхранных преждевременных родов из рассмотренных особенностей течения беременности, можно отнести угрозу прерывания в период второй «волны» инвазии цитотрофобласта, истмико-цервикальную недостаточность, вагинальные инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания. Кроме того, истмико-цервикальная недостаточность может приводить к ранним преждевременным родам. Тяжёлые формы фето-плацентарной недостаточности и преэклампсии более часто являются показанием для прерывания беременности в сроках 28-33 недели 6 дней.

Изучая роль плаценты в реализации преждевременных родов, было рассмотрены результаты патоморфологических анализов последов в изучаемой когорте. Среди морфологических изменений были выявлены патологическая незрелость ворсин, расстройства кровообращения. Нарушение созревания ворсинчатого дерева возникает в результате гипоксии и характеризуется снижением диффузионной поверхности ворсин, то есть строения плаценты не соответствует потребностям фето-плацентарного комплекса. В нашем исследовании патологическая незрелость

была представлена диссоциированным нарушением созревания ворсин, облитерационной ангиопатией, хорангиоматозом. Диссоциированное нарушение созревания ворсин имело место во всех группах преждевременных родов с наибольшей частотой встречаемости в группах сверхранных и ранних родов (различия с группами преждевременных, поздних и срочных родов статистически значимы). Облитерационная ангиопатия была зафиксирована более чем в 50% случаев при преждевременных родах до 34 недель (различия между группами сверхранных родов и поздних преждевременных, а также срочных родов статистически значимы). Что касается хорангиоматоза, то он был отмечен только при сверхранных родах. Все описанные состояния являются морфологическим отражением плацентарной недостаточности (Островская О.В., Кожарская О.В. и соавт., 2018).

Признаки расстройств кровообращения в плаценте обнаруживались более чем в половине случаев всех преждевременных родов, при сверхранных составили 95%, отличия от срочных родов были статистически значимыми. Можно предположить, что истощение возможностей плаценты в обеспечении потребностей плода приводит к досрочному родоразрешению.

Для подтверждения этой гипотезы было проведено сравнение выраженности компенсаторно-приспособительных реакций в последе, так как формирование синцитиальных почек, узелков, ангиоматоз капилляров ворсин способны пролонгировать беременность при патологической незрелости и расстройствах кровообращения. Оказалось, что в группе сверхранных родов в 39,44% наблюдений КПР отсутствовали. Статистически значимые различия наблюдались с остальными группами: с увеличением срока беременности на момент родов выраженность КПР повышалась. Таким образом, можно сделать вывод о влиянии изменений морфологии плаценты на продолжительность беременности. Следовательно, существенно повлиять на срок родоразрешения возможно только до завершения процесса формирования плаценты.

Плацента представляет собой уникальный орган, с помощью которого осуществляется взаимодействие материнского и плодового организмов. Кроме того, плацента играет роль барьера, поэтому любой неблагоприятный фактор среды

опосредует своё влияние на плод, изменяя строение и функции плаценты. Прежде всего это имеет отношение к инфекционному воздействию. Контаминация последа, как было указано ранее, происходит чаще восходящим путём, реже гематогенно из экстрагенитального очага. При восходящем инфицировании источником инфекции являются нижние отделы полового тракта матери, поэтапно поражаются плодные оболочки и околоплодные воды, децидуальная ткань, интервилллёзное пространство, пуповина и даже плод. При восходящем инфицировании плода могут повреждаться кожные покровы, дыхательная и пищеварительные системы. При гематогенном инфицировании микробный агент проникает в ворсины плаценты, затем сосуды пуповины и плод, при этом у плода поражаются органы с наиболее интенсивным кровоснабжением – печень, почки, надпочечники, мозг. Что обуславливает менее благоприятный прогноз для плода и новорождённого в сравнении с восходящим распространением инфекции.

Вначале были рассмотрены признаки восходящего инфицирования. В нашем исследовании отмечена высокая частота встречаемости гистологического хориоамнионита во всех группах, даже при срочных родах его частота превышает 60%. Вероятно, лейкоцитарная инфильтрация связана не с влиянием инфекции, а с выбросом провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), гормонов стресса, необходимых для нормального течения последового и раннего послеродового периода – отделение плаценты, защита плацентарной площадки от внедрения микроорганизмов (Romero R., Chaemsaitong P. et al., 2016).

При оценке частоты встречаемости децидуита в исследуемых группах оказалось, что статистически значимо чаще он определялся в группе сверхранных родов (81,7%) по сравнению с группами преждевременных, поздних преждевременных и срочных родов. Между группами сверхранных и ранних родов статистически значимых различий не выявлено. Кроме того, обращает на себя внимание низкая частота децидуита при срочных родах – 16,7%, в то время как во всех группах преждевременных родов данный показатель превышает 50%. Этот факт позволяет предположить значимость инфекционного фактора в развитии преждевременных родов, причём, чем ниже срок, тем выше его роль.

При дальнейшем распространении микробных агентов поражается межворсинчатое пространство. По нашим данным, наибольшая частота интервиллезита выявлена в группе сверхранных родов (78,9%). Однако статистическая значимость отличий подтверждена только с группами поздних преждевременных и срочных родов. Это свидетельствует о важной роли восходящего инфицирования фето-плацентарного комплекса в генезе преждевременного родоразрешения в сроках до 34 недель.

При недостаточности барьерной функции плаценты восходящим путём инфекция может проникать в пуповину. В нашем исследовании фуникулит обнаруживался в группе сверхранных родов (46,5%), при остальных преждевременных родах подобные случаи были единичными (различия между группами статистически высоко значимы). При родоразрешении в срок повреждения пупочного канатика восходящей инфекцией, в нашей когорте, не было обнаружено. Можно предположить, что столь широкое распространение возбудителя происходит в сверхранные сроки в связи с незрелостью плаценты. Кроме того, этим объясняется высокая частота неблагоприятных перинатальных исходов от внутриутробного инфицирования при сверхранных преждевременных родах (Серова О.Ф., Чернигова И.В. и соавт., 2014).

Изучая признаки гематогенного инфицирования, необходимо остановиться на воспалении ворсин плаценты. По данным нашего исследования, виллузит имел место только при преждевременных родах. Наибольшая частота встречаемости обнаружена в группе сверхранных родов (67,6%), различия с группами преждевременных и поздних преждевременных родов высоко значимы. При сравнении с группой ранних родов (41,2%) различия оказались статистически не значимы. Вероятно, гематогенное распространение инфекции способствует прерыванию беременности до 28 недель.

Гематогенное повреждение сосудов пуповины заслуживает особого внимание, поскольку часто сопровождается инфицированием плода. Из сосудов пуповины в первую очередь повреждается вена из-за меньшей толщины стенки. По нашим данным, флебит пуповины наиболее часто выявлялся при сверхранных

родах (26,8%), отсутствовал при родоразрешении в срок, обнаружение его в остальных группах преждевременных родов было единичным, однако статистическая значимость различий установлена только между группами сверхранних и поздних преждевременных родов. Артерия пуповины при гематогенном инфицировании поражается во вторую очередь, поэтому в нашем исследовании частота встречаемости артериита (21,1%) была ниже, чем флебита. По нашим данным, артериит обнаруживался преимущественно в группе сверхранних преждевременных родов, отсутствовал в группах срочных и ранних преждевременных родов (различия между первой и остальными группами были статистически значимы). По данным литературы (Ducey J., Owen A. et al., 2015), омфаловаскулит (воспаление сосудов пуповины) – косвенный признак внутриутробного инфицирования плода, его обнаружение позволяет отнести новорождённого в группу высокого риска по инфекционным осложнениям.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными литературы (Ивахнишина Н.М., Кожарская О.В. и соавт., 2015) о значимости инфекционного фактора в развитии преждевременных родов. Причём чем меньше срок беременности, тем больше областей фето-плацентарного комплекса повреждается, и, как следствие, тем серьёзнее прогноз для плода и новорождённого (Наговицына Е.Б., Власова М.А. и соавт., 2014).

В целом, анализ результатов патоморфологических исследований плацент позволил сделать вывод: продолжительность беременности определяется компенсаторно-приспособительными возможностями плаценты. Досрочному родоразрешению способствуют морфологические проявления плацентарной недостаточности (патологическая незрелость ворсин, расстройства кровообращения), сформировавшиеся в 1 и 2 триместрах беременности под влиянием неблагоприятных факторов среды. Одним из наиболее весомых триггеров развития дисфункции плаценты, по данным нашего исследования, является инфекционный фактор.

После определения наиболее значимых факторов риска развития сверхранних преждевременных родов и подкрепления выводов изучением морфологии плаценты была предпринята попытка разграничить предикторы спонтанных и

индуцированных преждевременных родов. Так как в процессе оценки вклада разнообразных факторов риска в генез преждевременных родов оказалось, что самопроизвольные и стимулированные роды имеют ряд отличий. Это послужило поводом для проведения корреляционного анализа. Вся когорта преждевременных родов была разделена на индуцированные и спонтанные родоразрешения. Для индуцированных родов статистическую значимость продемонстрировали только компенсаторно-приспособительные реакции, расстройства кровообращения в плаценте и фуникулит, однако о них становится известно только ретроспективно при изучении морфологии плаценты. В отношении анамнестических, клинических факторов риска значимость установлена не была.

Иначе выглядит картина для спонтанных преждевременных родов. Статистически значимыми факторами риска для всех преждевременных родов, по нашим данным, являются повторные роды, сальпингоофорит и/или эндометрит в анамнезе, истмико-цервикальная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек (с увеличением безводного промежутка риск досрочного родоразрешения повышается), а также воспалительные изменения в плаценте и пуповине, морфологические особенности последа, описанные выше.

Но зоной нашего интереса всё же были сверххранние преждевременные роды. Все пациентки данной группы также были разделены на подгруппы спонтанных и индуцированных родов. Общим для обеих подгрупп оказалось невынашивание беременности в анамнезе и воспалительные изменения в пуповине, выявляемые при патоморфологическом анализе последа. Интересным явился тот факт, что невынашивание при спонтанных родах представлено неразвивающейся беременностью, в то время как при индуцированных – самопроизвольным абортom. Как и в случае с общей когортой спонтанные сверххранние роды имели дополнительные, отличные от индуцированных, факторы риска: ИЦН, длительный безводный промежуток и определяемые ретроспективно воспалительные изменения в последе, расстройства кровообращения в плаценте, патологическую незрелость ворсин. Проведённая ранговая корреляция показывает, что факторы риска в сочетании могут потенцировать друг друга, повышая вероятность досрочного родоразрешения, либо наоборот

ослаблять, как в случае с компенсаторно-приспособительными реакциями.

Из всего вышеизложенного следует, что поскольку изменения в плаценте характеризуются наибольшим по модулю значением коэффициента корреляции Спирмена, то для эффективного предупреждения преждевременных родов, в том числе и сверххранних, необходимо полноценное формирование плаценты в первом и втором триместрах, отсутствие микробной инвазии в фето-плацентарном комплексе. Всего этого можно достичь только проведением полноценной подготовки на прегравидарном этапе.

Исходы сверххранних преждевременных родов.

Вопросы предикции и профилактики сверххранних преждевременных родов чрезвычайно важны ввиду высокой частоты неблагоприятных исходов для новорождённых. В качестве неблагоприятных исходов выступают гибель детей в возрасте до 5 лет от причин связанных с недоношенностью и инвалидность с детства. К инвалидности чаще всего приводят нарушения со стороны нервной системы: детский церебральный паралич, расстройства психо-моторного развития, заболевания органов зрения и слуха (Алексеев Л.А., Колмаков И.В. и соавт., 2017).

В нашем исследовании представлены ближайшие и отдалённые результаты сверххранних преждевременных родов. Оказалось, что свыше половины новорождённых (53,2%) погибли в течение первых 28 дней жизни, что не противоречит данным литературы (Гаврилова А.А., Парыгина А.Н., 2018). Ещё 6,4% детей умерли в возрасте от 1 месяца до 5 лет. Таким образом, пережили 5-летний рубеж только 40,4% детей, родившихся с ЭНМТ в учреждении 3 уровня. Примечательным является тот факт, что средний гестационный возраст умерших детей не превышал 26 недель, в то время как среди выживших срок беременности на момент родов был значимо выше. И это неслучайно. В статье Посисеевой Л.В. и соавт. (2015), основанной на результатах патоморфологического исследования последов, мертворождённых и умерших детей при спонтанных сверххранних родах, показано, что созревание внутренних органов плода происходит неравномерно, в значительной степени ускоряется после 25 недель. Это связано с особенностями роста плаценты: появляются промежуточные зрелые ворсины, обеспечивающие более интенсивный

обмен между материнским и плодовым организмами. Под влиянием повышения скорости обменных процессов начинают созревать компоненты нервной системы: глирификация больших полушарий отмечается в сроке 25-26 недель, синтез нейромедиаторов активируется в 27 недель. Послойная дифференцировка надпочечников происходит в 24 недели беременности. Вероятно, поэтому в ряде зарубежных стран обязательные реанимационные мероприятия новорождённым при гестационном сроке 22-23 недели не проводятся. В Великобритании полный комплекс мер проводится с 24 недель, в Нидерландах, Франции, Австралии – с 25 недель.

Что касается состояния здоровья выживших детей, то при спонтанных родах половина имеют инвалидность, другая половина здорова. При индуцированном родоразрешении 70% детей старше 5 лет здоровы и лишь 30% являются инвалидами. Возможно, это связано с тем состоянием, в котором плод находился на момент рождения. Не менее половины индуцированных родов были проведены по показаниям со стороны матери, когда плод не страдал в течение длительного времени. Вероятно, время индукции было выбрано верно. Кроме того, имеет значение, была ли проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома. Из научных публикаций (Миникаева Л.Р., Магсумов А.М. и соавт., 2015) известно, что тяжесть глубоко недоношенных новорождённых в неонатальном периоде обусловлена синдромом дыхательных расстройств.

Сравнение подгрупп по влиянию профилактики РДС на выживаемость не показало значимых различий как при спонтанных, так и при индуцированных родах. В процентном отношении неонатальная смертность среди детей, не получивших профилактический курс кортикостероидов, при спонтанных родах составила 71,4%, при индуцированных – 66,7%. Среди новорождённых, которым успели ввести 24 мг дексаметазона, также были умершие в возрасте до 28 дней: при спонтанных родах – 49,1%, при индуцированных – 36,4%. Различия, хотя статистическая значимость и не подтверждена, обнаружены при оценке пятилетней выживаемости среди детей, которым профилактика РДС была проведена. Оказалось, что среди детей, получивших полный курс дексаметазона, в подгруппе спонтанных родов пережили 5-летний рубеж 42,1%, аналогичный показатель в подгруппе

индуцированных родов составил 63,6%. При отсутствии профилактики РДС в анамнезе в подгруппе спонтанных родов отметили пятый день рождения только 28,6% детей, в подгруппе индуцированных родов – 25%.

Необходимость проведения профилактики РДС в большей мере определяется сроком гестации на момент родов. По результатам нашего исследования, именно срок беременности оказывает наибольшее влияние на выживаемость новорождённых. Это объясняется прямой зависимостью между сроком, массой при рождении и зрелостью внутренних органов. В том случае, если эта корреляция нарушается, то есть формируется задержка роста плода, чаще наблюдается неблагоприятный исход. Указанные зависимости справедливы как для спонтанных, так и для индуцированных родов. Равно как и гематогенное инфицирование плаценты, проявлением которого является виллузит, способствует ухудшению исхода для новорождённого при всех сверхранных преждевременных родах, так как часто сопровождается инфекционными осложнениями у детей. А по данным литературы (Клестова Е. О., Стронина С. Н., 2015), выхаживание маловесных детей с признаками внутриутробного инфицирования является наиболее сложной задачей.

Описанные выше факторы одинаково применимы в обеих подгруппах сверхранных родов. Но есть и отличия. По нашим данным, при спонтанных сверхранных родах неблагоприятное влияние на исход для новорождённого оказывают неразвивающиеся беременности и внутриматочные вмешательства. Вероятно, это также связано с развитием инфекционных осложнений. При индуцированном родоразрешении дополнительным предиктором неблагоприятного перинатального исхода в нашем исследовании выступает нарушение маточно-плацентарной гемодинамики. По нашему мнению, эффект реализуется через развитие ЗРП.

Рассмотренные факторы оказывают влияние на исход сверхранных преждевременных родов антенатально, однако немаловажным является и интранатальный период. Решение вопроса о предпочтительном методе родоразрешения представляет собой сложную задачу. Известно, что интранатальный травматизм новорождённых при преждевременных родах превышает таковой при родоразрешении в срок в 7 раз (Карахалис Л.Ю., Селина Н.В., 2013). Кесарево сечение традиционно

относят к более бережным для плода методам родоразрешения. Однако выполнение его в сверххранные сроки представляет значительные технические трудности в связи с неразвёрнутым нижним сегментом и не исключает травматизацию глубоко недоношенного ребёнка. В ряде случаев приходится проводить истмико-корпоральное или корпоральное кесарево сечение, негативно отражающееся в дальнейшем на репродуктивной функции матери. По данным шведских учёных (Hesselman S., Jonsson M. et al., 2017), абдоминальное родоразрешение в сроках 22 – 27 недель 6 дней сопряжено с большим количеством осложнений для матери, чем при родах в срок. С целью снижения плодового травматизма было предложено извлечение в целом пузыре, однако, это не всегда представляется возможным, например, при преждевременном разрыве плодных оболочек и излитии вод. Всё это заставляет задуматься, какой метод родоразрешения лучше использовать.

Для решения поставленной задачи в нашем исследовании было проведено сравнение выживаемости новорождённых в зависимости от метода родоразрешения. Что касается состояния детей при рождении, то все они были оценены по шкале Апгар, статистически значимых различий между оценками на 1 и 5 минуте после естественных родов и кесарева сечения выявлено не было. Хотя на 1 минуте новорождённые после кесарева сечения получили более высокие баллы по шкале Апгар, к 5 минуте оценки практически выровнялись.

Далее были рассмотрены исходы для детей в зависимости от метода родоразрешения в подгруппах спонтанных и индуцированных родов. Индуцированные роды в 100% случаев были проведены путём кесарева сечения, больше 50% детей погибли в первый месяц жизни, пятилетний рубеж преодолели 43,5%. Спонтанные роды были разделены на принятые через естественные родовые пути и абдоминальные. При спонтанных родах статистически значимых различий в исходах для детей между родами *per vias naturales* и кесаревым сечением выявлено не было. В первый месяц жизни погибли 61,3% детей, родившихся естественным путём, 47,5% - после кесарева сечения, что касается 5-летней выживаемости, то после естественных спонтанных родов она составила 32,3%, после кесарева сечения – 45%.

Группа спонтанных сверххранных родов включает в себя пациенток с

развитием регулярной родовой деятельности на фоне целого плодного пузыря и пациенток с ПРПО. После выделения соответствующих новых подгрупп была проведена оценка влияния метода родоразрешения на выживаемость детей внутри каждой из них. При целом плодном пузыре доля выживших после кесарева сечения в 2 раза превышает данный показатель после естественных родов, однако статистически различия не значимы.

Интересные результаты были получены в подгруппе с ПРПО: доля умерших в первый месяц жизни и переживших 5-летний рубеж при различных методах родоразрешения оказалась одинаковой. Тогда в качестве признака, влияющего на исход в этой подгруппе, была рассмотрена длительность безводного промежутка. Наибольшее количество детей – 53,6% - погибло при безводном периоде, превышающем 3 суток. Однако и в этом случае статистическая значимость различий не была выявлена.

Таким образом, можно сделать вывод, что исход сверхранных преждевременных родов для детей не зависит от метода родоразрешения.

От чего же он зависит? По нашим данным, исход сверхранных преждевременных родов определяется сроком беременности. В проведённом исследовании среди младенцев, родившихся при сроке беременности менее 25 недель, к 5 годам никто не выжил. С увеличением срока от 25 до 27 недель 6 дней количество погибших снижалось. Наибольшее число переживших 5-летний рубеж зафиксировано при рождении в сроке 26 недель и выше. Что касается инвалидности с детства, то, вероятно, помимо срока гестации присутствуют другие параметры влияния. Возможно, описанные выше – ЗРП, внутриутробное инфицирование. Таким образом, исход сверхранных преждевременных родов зависит от срока беременности, а также от состояния плода на момент родоразрешения. Метод родоразрешения статистически значимого влияния на исход для детей не оказывает.

Перспективный этап исследования

Высокая частота неблагоприятных исходов сверхранных преждевременных родов связана с тем, что ребёнок с ЭНМТ исходно не здоров и нуждается в реанимационной помощи, которая может быть оказана только в условиях стационара 3

уровня (Thompson K. et al., 2016; Berry M.J. et al., 2019). Поэтому вопрос прогнозирования и доклинической диагностики данного состояния особенно важен, ввиду необходимости своевременной транспортировки беременной женщины в родовспомогательное учреждение с должным уровнем оснащённости.

С целью разработки методов прогнозирования сверхранных преждевременных родов, а также для подтверждения полученного нами результата на ретроспективном этапе, состоящего в том, что срок беременности на момент родов зависит от морфологических особенностей плаценты, было проведено проспективное исследование.

В нём приняли участие женщины, госпитализированные в учреждения 3 уровня с явлениями угрозы сверхранных преждевременных родов. В дальнейшем все они разделились на основную (сверхранные преждевременные роды произошли, не смотря на лечение) и контрольную (были выписаны домой, впоследствии родили в срок) группы.

При сравнении анамнестических особенностей пациенток в группах оказалось, что основная группа была статистически значимо старше: медиана основной группы – 33 года, контрольной – 28 лет. Но данное отличие в факторах риска развития преждевременных родов было единственным между ретроспективным и проспективным этапами. Как и в ретроспективе преобладали повторнородящие пациентки, в основной группе их анамнез был отягощён невынашиванием, наиболее часто встречающейся формой потери беременности являлся самопроизвольный аборт. Эти данные согласуются с литературными и нашими собственными, полученными на предыдущем этапе.

Исходя из того, что факторы риска индуцированных родов совпадают с факторами риска осложнений беременности, явившихся показанием для индукции, в нашей работе выполнен поиск методов прогнозирования только для спонтанных сверхранных преждевременных родов.

Роды представляют собой физиологический акт, механизм которого универсален вне зависимости от срока беременности. И срочные, и преждевременные роды включают в себя 3 периода: период раскрытия шейки матки, потужной и

последовательные периоды. Перед развитием регулярной родовой деятельности в любом сроке происходит «созревание» шейки матки. Чтобы понять суть данного процесса необходимо рассмотреть анатомическое строение различных отделов матки. При изучении данного вопроса за основу были взяты труды отечественных учёных Савицкого Г.А., Савицкого А.Г., Забозлаева Ф.Г. Они показали, что тело матки имеет два мышечных слоя – наружный и внутренний, пучки гладкомышечных волокон в которых расположены упорядоченно – косопродольно и косопоперечно. Миоциты этих слоёв подвергаются гипертрофии в течение беременности, составляя «силовой» миометрий. Между ними расположен сосудистый слой – «лакунарно трансформированные» венозные сосуды, то есть тонкостенные, не имеющие мышечной оболочки, а местами и эндотелиальной выстилки, сосуды. Нижний маточный сегмент не имеет столь развитого мышечного слоя как тело и дно матки, но сосудистая сеть аналогична описанной выше. Что касается строения шейки матки, то она представляет собой соединительнотканное образование, в области внутреннего зева коллагеновые волокна расположены циркулярно, в наружных отделах – продольно. Связь между волокнами коллагена осуществляется посредством эластиновых нитей. Гладкомышечные клетки присутствуют в шейке матки, но расположены они беспорядочно, поэтому функцию сокращения не выполняют. Зато сосудистая сеть с множеством артериолярно-венулярных шунтов, венозных лакун в шейке матки развита настолько, что перед родами и в первом периоде происходит её «кавернозноподобная трансформация». Сосудистые системы тела матки, нижнего сегмента и шейки матки обширно анастомозируют друг с другом. Процесс «созревания» шейки матки состоит в деградации коллагеновых волокон под действием протеаз, а также в увеличении кровенаполнения венозной сосудистой сети. Функционирование всей системы описано Савицкими Г.А. и А.Г. следующим образом: при сокращении «силового» миометрия кровь, депонированная в венозных лакунах тела и дна матки, через сосудистую сеть нижнего сегмента поступает в венозные синусы шейки матки. При наполнении сосудистых лакун шейки матки в соответствии с градиентом давления происходит переход жидкости из кровеносного русла в межклеточное вещество, что способствует изменению упругих свойств шейки

матки, а в дальнейшем и её дилатации. То есть накануне родов и с началом регулярной родовой деятельности происходит значительное повышение васкуляризации шейки матки.

На основании этого факта Яннаевой Н.Е. (2010) был предложен метод прогнозирования дистосии шейки матки в родах. Автор показала, что накануне срочных родов «созревание» шейки матки сопровождается изменением ряда доплерометрических характеристик: снижением периферического сопротивления в нисходящих маточных артериях, повышением индекса васкуляризации шейки матки. В случаях «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейки матки накануне срочных родов, что является предпосылкой аномалий родовой деятельности, усиления шеечного кровотока не наблюдали.

Принимая во внимание общность процессов подготовки шейки матки к родам вне зависимости от срока беременности, было решено исследовать изменения кровоснабжения в шейке матки при угрожающих и начавшихся сверхранных преждевременных родах.

Определение индекса васкуляризации шейки матки проводилось трансвагинальным доступом в режиме энергетического доплера с трёхмерной реконструкцией. При статистическом анализе полученных результатов выяснилось, что различия между основной и контрольной группами статистически высоко значимы ($p < 0,001$). Таким образом, повышение индекса васкуляризации характеризует процесс «созревания» шейки матки за счёт её «кавернозноподобной трансформации». Интересным явился тот факт, что при сравнении групп по длине шейки матки статистически значимых различий выявлено не было. Вероятно, это связано с наличием в контрольной группе пациенток с конституционально короткой шейкой, оперированной шейкой матки. То есть развитию регулярной родовой деятельности должен предшествовать процесс «созревания» шейки матки, который характеризуется не только укорочением, но и изменением упругих свойств.

Деградация межклеточного вещества соединительнотканного каркаса шейки матки, необходимая для успешной «работы» гемодинамической системы венозных лакун, происходит под влиянием матриксных металлопротеиназ (Helmo F.R. et al.,

2018). Их синтез и активация осуществляются под контролем гормонов (тиреоидных, половых), провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β), бактериальных липополисахаридов, гипертермии (Liu Y. et al., 2017). Таким образом, вероятно, существует и биохимический маркер преждевременных родов в крови матери.

В качестве биохимического маркера был рассмотрен С-реактивный белок, а именно, определение его концентрации в периферической крови беременной. С одной стороны, он является белком «острой фазы», то есть синтез быстро нарастает под влиянием инфекционного воздействия, а роль инфекции показана в литературе (Серова О.Ф., Чернигова И.В., 2014) и на ретроспективном этапе; с другой стороны, он не специфичен – повышение концентрации происходит при ишемии, травме, а как известно, преждевременные роды представляют собой ишемическую болезнь плаценты (Roberts J.M., 2014).

При сравнении групп по уровню С-реактивного белка в периферической крови беременных были выявлены статистически высоко значимые различия ($p < 0,001$). Причём в контрольной группе уровень С-реактивного белка практически не выходил за референтные значения (менее 6 мг/л). Что свидетельствует о возможности использования данного исследования в качестве биохимического маркера сверхранных преждевременных родов.

Для оценки качества предложенных предикторов сверхранных преждевременных родов был выполнен ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC) для индекса васкуляризации составила 0,91, что соответствует отличному качеству; для СРБ AUC = 0,82, то есть очень хорошее значение диагностической эффективности.

Применяя метод логистической регрессии, была предпринята попытка построения модели прогнозирования сверхранных преждевременных родов. Совместное использование в модели VI и СРБ не привели к созданию адекватной модели. Вероятно, это связано с тем, что повышение индекса васкуляризации наблюдается лишь при «созревании» шейки матки, в то время как увеличение уровня С-реактивного белка может происходить как при подготовке родовых путей, так и при преждевременном разрыве плодных оболочек. То есть повышение VI шейки матки

прогнозирует спонтанные сверхранные роды, начинающиеся с развития регулярной родовой деятельности, а рост концентрации СРБ является предиктором спонтанного родоразрешения, отправной точкой которого могут быть как излитие вод, так и регулярные схватки на фоне целого плодного пузыря.

Всё же прогностическая модель была построена, в качестве независимой переменной использовано значение индекса васкуляризации. Общая значимость модели: $p < 0,0001$. Чувствительность прогноза равна 89,6%, специфичность – 85,7%, то есть вероятность предикции сверхранных преждевременных родов на основании значения индекса васкуляризации близка к 90%. В соответствии с уравнением регрессии при уровне VI равном 10, вероятность прерывания беременности в сверхраннем сроке составляет 50%. Если же индекс васкуляризации возрастёт до 20, то риск СПР составит 95%, что следует из построенной модели прогнозирования сверхранных преждевременных родов.

Описанные методы прогнозирования сверхранных преждевременных родов, на наш взгляд, достаточно удачны с практической точки зрения, так как воспроизводимы по крайней мере в учреждениях 3 уровня и не требуют использования редких дорогостоящих реактивов.

В ретроспективном анализе было показано, что срок прерывания беременности в значительной мере зависит от морфологических особенностей плаценты. Для подтверждения данной гипотезы последы всех женщин основной и контрольной групп были направлены для проведения морфологического и иммуногистохимического исследования. Полученные на проспективном этапе результаты полностью подтвердили предположение, высказанное после ретроспективного анализа.

Плаценты в контрольной группе имели нормальное строение ворсинчатого дерева с преобладанием терминальных ворсин, единственной особенностью являлся компенсаторный ангиоматоз. Причём он присутствовал у всех пациенток в нашем исследовании, родоразрешённых в срок. Возможно, это связано с перенесённой ишемией в сроках 22 – 27 недель 6 дней. То есть беременность успешно пролонгировалась до доношенного срока в связи с выраженностью компенсаторно-приспособительных реакций.

Морфологическая картина в плацентах основной группы существенно отличалась. Прежде всего обращает на себя внимание строение ворсинчатого дерева: до 80% ворсин составляют промежуточные незрелые, в парацентральных и центральных отделах плацентарного диска также присутствуют промежуточные дифференцированные ворсины. Капиллярное русло незрелых промежуточных поколений обеднено, практически отсутствует в субэпителиальных зонах (то есть участках, предназначенных для обмена газами между материнским и плодовым организмами, передачи плоду питательных веществ). Опорные ворсины представлены рыхлым коллагеновым телом, в части из них с признаками облитерационной ангиопатии.

Также в плацентах основной группы выявлены расстройства кровообращения в виде неравномерного венозного полнокровия и формированием тромбозов межворсинчатого пространства. Кроме того, во всех последах основной группы обнаружены признаки воспаления – децидуит, хориоамнионит, мембранит, интервиллезит. Возможно, это является свидетельством восходящего инфицирования. Интересные данные были получены при сравнении результатов иммуногистохимического анализа в группах. В качестве маркеров были использованы антитела к молекулам адгезии – CD31, CD34. Данные вещества окрашивают эндотелий сосудов. Чем выше васкуляризация в ткани, тем больше иммуноэкспрессия CD31, CD34.

В нашем материале отмечено снижение удельного объёма CD31- и CD34-позитивных клеток в основной группе во всех зонах плаценты – центральной, парацентральной, периферической, что объясняется гиповаскуляризацией ворсин, наличием афункциональных зон. В плацентах контрольной группы определяется выраженная иммуноэкспрессия вследствие компенсаторного ангиоматоза. Это ещё раз подтверждает мысль о том, что выраженность компенсаторно-приспособительных реакций определяет продолжительность беременности, то есть преждевременные роды происходят тогда, когда плацента не способна удовлетворять возрастающие потребности плода. Возможно, этот факт объясняет неэффективность токолиза в ряде случаев.

Таким образом, для успешного протекания и своевременного завершения

беременности необходима полноценная плацента, развитие которой происходило в благоприятных условиях среды материнского организма. То есть мероприятия по подготовке к удачным родам должны быть смещены на прегравидарный этап. Любые лечебные воздействия на ранних сроках беременности нежелательны ввиду возможного отрицательного влияния на эмбрион, не защищённый плацентой.

Прогнозирование сверхранных преждевременных родов возможно и необходимо для проведения профилактики РДС и своевременной транспортировки плода *in utero* в учреждение 3 уровня, где новорождённый с ЭНМТ сможет получить реанимационную помощь в полном объёме в соответствии с достижениями современной неонатальной медицины.

ВЫВОДЫ

1. Фактором риска сверхранных преждевременных родов является угрожающий выкидыш в сроке 16-18 недель. Данное осложнение в группе пациенток со сверхранными преждевременными родами встречается статистически значимо часто, чем в группе женщин, родивших в срок (ОШ = 4,24).

2. Установлена взаимосвязь между развитием СПР и выраженностью компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте ($r = 0,7$, $p < 0,001$). Компенсаторно-приспособительные реакции отсутствуют или слабо выражены при прерывании беременности в сроке от 22 до 27 недель 6 дней.

3. Иммуногистохимическим показателем сверхранных преждевременных родов является резкое снижение экспрессии молекул адгезии (CD-31, CD-34) в плаценте, что подтверждается незначительным удельным объемом CD-31-, CD-34-позитивных клеток ($p < 0,001$). Полученные иммуногистохимические данные свидетельствуют об отсутствии полноценной васкуляризации ворсин и недостаточном развитии компенсаторных сосудистых реакций в плаценте.

4. Прогностически значимым критерием, определяющим прерывание беременности в сверхранные сроки, является увеличение индекса васкуляризации шейки матки более 20%. Чувствительность данного метода - 89,6%, специфичность - 85,7%. Существует прямая зависимость между уровнем С-реактивного белка в периферической венозной крови и сверхранными преждевременными родами. При концентрации СРБ 6 мг/л и более в сочетании с индексом васкуляризации 20% и более можно прогнозировать высокий риск развития спонтанных сверхранных преждевременных родов.

5. Эффективность применяемого метода прогнозирования подтверждается морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями плацент, которые доказывают невозможность дальнейшего внутриутробного существования.

6. Отдалённые исходы для детей, родившихся в сверхранные сроки в стационарах 3 группы, не зависят от метода родоразрешения. Проведение профилактики

РДС и родоразрешение в ЛПУ 3-й группы позволяет уменьшить перинатальные потери и обеспечить пятилетнюю выживаемость детей после СПР в 40,4% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведение профилактики сверхранных преждевременных родов должно начинаться на прегравидарном этапе. В первую очередь необходимо сформировать группу высокого риска по развитию сверхранных преждевременных родов. К группе высокого риска по развитию сверхранных преждевременных родов относятся пациентки с ВЗОМТ (эндометрит, цервицит, сальпингоофорит), внутриматочными вмешательствами, потерями беременности в анамнезе, с ИЦН, значением ИМТ более 25 кг/м² и с угрожающим выкидышем в 16-18 недель во время настоящей беременности. При появлении болей внизу живота у беременных из сформированной группы высокого риска и при отсутствии развёрнутой клинической картины угрожающих или начавшихся преждевременных родов в сроке 22-27 недель 6 дней, рекомендовано определение индекса васкуляризации шейки матки в режиме энергетического доплеровского картирования с трёхмерной реконструкцией и уровня С-реактивного белка в периферической венозной крови.

При концентрации СРБ 6 мг/л и более в сочетании с индексом васкуляризации 20% и более можно прогнозировать высокий риск развития спонтанных сверхранных преждевременных родов. Предлагаемые диагностические критерии позволяют обеспечить проведение полного курса профилактики РДС и своевременную транспортировку пациентки в учреждение 3 группы для родоразрешения (рисунок 58).



Рисунок 58. Комплекс мероприятий для снижения негативных последствий сверхранних преждевременных родов

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– Артериальная гипертензия
ВЖК	– Вутрижелудочковые кровоизлияния
ВМС	– Вутриматочная спираль
ВОЗ	– Всемирная организация Здравоохранения
ВУИ	– Внутриутробная инфекция
ЗРП	– Задержка роста плода
ИЛ-6	– Интерлейкин-6
ИМТ	– Индекс массы тела
ИЦН	– Истмико-цервикальная недостаточность
КПР	– Компенсаторно-приспособительные реакции
МВП	– Межворсинчатое пространство
МКБ-Х	– Международная Классификация болезней X пересмотра
ММП	– Матриксная металлопротеиназа
НМПГ	– Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики
НЭК	– Некротический энтероколит
ОРЗ	– Острые респираторные заболевания
ОРИТН	– Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	– Объем циркулирующей крови
ПАМГ-1	– Плацентарный альфа-микроглобулин-1
ПРПО	– Преждевременный разрыв плодных оболочек
ПСИФР-1	– Протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1
РДС	– Респираторный дистресс-синдром
СПР	– Сверхранные преждевременные роды
СРБ	– С-реактивный белок (C-reactive protein)

УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ФПСИФР-1	– Фосфорилированная форма протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1
ЦДК	– Цветовое доплеровское картирование
ЭНМТ	– Экстремально низкая масса тела
AUC	– Area Under the Curve – площадь под кривой
ROC	– Receiver Operator Characteristic – «рабочая характеристика приёмника» — график, позволяющий оценить качество бинарной классификации
VI	– Индекс васкуляризации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Дискуссионные вопросы преждевременных родов / Э.К. Айламазян, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, Вып. 4. – С. 97-105.
2. Акушерство / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1034 с.
3. Акушерство: национ. рук-во / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.
4. Алексеенко, Л.А. Выхаживание новорождённых от сверхранних преждевременных родов в перинатальном центре Окружной клинической больницы: результаты и перспективы / Л.А. Алексеенко, И.В. Колмаков, Е.Н. Шинкаренко [и др.] // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2017. – № 3 (12). – С. 4-9.
5. Алексеенко, Н.Ю. Основные проблемы и перспективы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (литературный обзор) / Н.Ю. Алексеенко // Международный научный журнал «Символ науки». – 2017. – № 01-2. – С.158-163.
6. Арушанова, А.Г. Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек: современные принципы диагностики / А.Г. Арушанова, М.К. Меджидова, Н.А. Ломова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – №5. – С. 22-24.
7. Архипова, М.Ю. Оценка состояния здоровья глубоконедоношенных детей / М.Ю. Архипова, С.Ю. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 32-36.
8. Афанасиева, М.Х. Преждевременное излитие околоплодных вод (современные взгляды на этиологию и патогенез, перспективы прогнозирования) / М.Х. Афанасиева, В.М. Болотских, В.О. Полякова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 3. – С. 4-11.

9. Ахметгалиев, А.Р. Алгоритм идентификации угрозы преждевременных родов. / А.Р. Ахметгалиев, И.Ф. Фаткуллин, А.А. Мунавирова, Ф.И. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 132-136.
10. Батырева, Н.В. Факторы риска очень ранних преждевременных родов / Н.В. Батырева, С.С. Синицына, Е.Н. Кравченко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 1. – С. 57-61.
11. Башмакова, Н.В. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа / Н.В. Башмакова // Status Praesens: журнал. – 2014. – №6(23). – С. 13-19.
12. Бексултанова, М.У. Сравнительный анализ исходов индуцированных и самопроизвольных преждевременных родов у женщин с преэклампсией / М.У. Бексултанова, Г.Т. Нургалиева // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 63-64.
13. Беспалова, О.Н. Эффективность применения акушерского пессария при угрожающих преждевременных родах и короткой шейке матки / О.Н. Беспалова, Г.С. Саргсян // Медицинский совет. – 2017. – №13. – С. 118-126.
14. Буданов, П.В. Современная структура и распространенность осложнений абдоминального родоразрешения / П.В. Буданов, С.В. Регул // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 32-34.
15. Ведощенко, Т.В. Влияние восходящего бактериального инфицирования на невынашивание беременности / Т.В. Ведощенко, О.И. Клычева, Г.А. Лазарева, А.Б. Хурасева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 1. – С. 49-51.
16. Волкова, А.С. Тромбофилии в клинической практике акушера-гинеколога / А.С. Волкова, Е.А. Круглова, А.А. Кузьмин [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 3. – С. 79.
17. Волкова, Е.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Волкова, Ю.В. Копылова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 29-33.

18. Воскресенский, С.Л. Родовая деятельность: история вопроса / С.Л. Воскресенский, М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец // Медицинские новости. – 2012. – № 2. – С. 6-11.

19. Воскресенский, С.Л. Способ определения «зрелости» шейки матки при помощи ультразвукового исследования: инструкция по применению [Электронный ресурс] / С.Л. Воскресенский, Н.В. Волчок. – Минск, 2011. – 5 с. – URL: <http://med.by/methods/pdf/061-0611.pdf> (23.11.2018)

20. Гаврилова, А.А. Сверххранние и ранние преждевременные роды: спорные вопросы / А.А. Гаврилова, А.Н. Парыгина // Здоровье и образование в 21 веке: журнал. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 24-28.

21. Гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.

22. Гондаренко, А.С. Исходы сверххранних преждевременных родов. / А.С. Гондаренко, Т.В. Галина, Н.М. Маркарян [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 28-32.

23. Горюнова, А.Г. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты / А.Г. Горюнова, М.С. Симонова, А.В. Мурашко // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, №2. – С. 76-80.

24. Дегтярева, Е.А. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода / Е.А. Дегтярева, О.А. Захарова, М.А. Куфа [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 63, № 6. – С. 37-45.

25. Доброхотова, Ю.Э. Результаты исследования цервико-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами / Ю.Э. Доброхотова, К.Р. Бондаренко, А.Е. Гуцин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 50-59.

26. Доброхотова, Ю.Э. Угроза прерывания беременности в различные сроки гестации / Ю.Э. Доброхотова, П.В. Козлов, Ж.А. Мандрыкина, А.В. Степанян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 144 с.

27. Дятлова, Л.И. Патогенетическое обоснование дополнительных объективных критериев возможности эффективной пролонгации беременности при

дородовом излитии околоплодных вод / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 159-166.

28. Закурина, А.Н. Новые подходы к ультразвуковой диагностике хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Закурина, Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 1. – С. 52-53.

29. Ивахнишина, Н.М. Инфицированность плаценты при невынашивании беременности / Н.М. Ивахнишина, О.В. Кожарская, О.В. Островская [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 56. – С. 88-93.

30. Игнатко, И.В. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода / И.В. Игнатко, М.М. Мирющенко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 1-4.

31. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии: рук-во для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 320 с.

32. Калиматова, Д.М. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях / Д.М. Калиматова, Е.П. Шатунова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 21-25.

33. Каплан, Ю.Д. Причины невынашивания беременности у женщин с корригированной шейкой матки / Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 4 (54). – С. 17-21.

34. Капительный, В.А. Нарушения маточно-плацентарной перфузии как предиктор инфекционного осложнения беременности / В.А. Капительный, М.В. Бершвили, И.М. Красильщиков // Интерактивная наука. – 2016. – № 1. – С. 33-41.

35. Карахалис, Л.Ю. Перинатальные исходы при очень ранних преждевременных родах в зависимости от метода родоразрешения / Л.Ю. Карахалис, Н.В. Селина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №1 (136). – С. 91-95.

36. Керчелаева, С.Б. Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах / С.Б. Керчелаева, О.В. Кузнецова, А.В. Тягунова [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – №7. – С. 56.

37. Клестова, Е.О. Выживаемость и нарушение неврологического развития у детей, родившихся на ранних сроках гестации с массой тела ниже 1000 / Е.О. Клестова, С.Н. Стронина // Молодой ученый. – 2015. – №17. – С. 50-52.
38. Клинические рекомендации (протокол лечения). Истмико-цервикальная недостаточность / МЗ РФ. – М., 2021. – 44 с.
39. Клинические рекомендации (протокол). Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян [и др.] – М., 2020. – 66 с.
40. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1023 с.
41. Коваленко, А.Е. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов / А.Е. Коваленко, Н.И. Калинина, М.В. Алексеенкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 43-47.
42. Коваленко, Т.В. Результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Т.В. Коваленко, Л.Ю. Зернова, Н.В. Бабинцева // Практическая медицина. – 2013. – №. 6 (75). – С. 84-89.
43. Колобов, А.В. Оценка морфофункционального состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ / А.В. Колобов, Е.В. Мусатова, В.Е. Карев [и др.] // Архив патологии. – 2014. – № 1. – С. 22-26.
44. Корытко, А.А. Влияние избыточной массы тела и ожирения на фертильность и вынашивание беременности / А.А. Корытко // МЭЖ. – 2016. – №7 (79). – С. 22-26.
45. Кравченко, А.Я. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности / А.Я. Кравченко, Ю.М. Черняева // Клиническая медицина. – 2013. – № 10. – С. 11-16.
46. Красный, А.М. Прогнозирование преждевременных родов путем комбинированного определения цитокинов и внеклеточной ДНК / А.М. Красный, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 86-91.
47. Кривкина, Н.Н. Сравнительная характеристика здоровья детей младенческого возраста, родившихся недоношенными, в зависимости от массы тела при

рождении / Н.Н. Кривкина, Э.Н. Ахмадеева, А.Я. Валиулина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 26-30.

48. Кузибаева, Р.К. Опыт прегравидарной подготовки в профилактике преждевременных родов / Р.К. Кузибаева, Н.Н. Гранатович // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 140-144.

49. Лазарева, Г.А. Восходящее инфицирование как причина преждевременных родов / Г.А. Лазарева, Т.В. Ведощенко // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – №25 (168). – С. 132-136.

50. Лазарева, Г.А. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности / Г.А. Лазарева, А.Б. Хурасева, О.И. Клычева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 27, №. 18 (189). – С. 5-10.

51. Ланг, Т. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)» / Т. Ланг, Д. Альтман Д.; пер. с англ. О.Ю. Ребровой, Е.А. Ракиной // Медицинские технологии. Оценка и выбор. –2014. – № 1. – С. 10-15.

52. Лебедева, А.В. Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверххранними преждевременными родами / А.В. Лебедева, О.А. Зотова, В.И. Черняева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 27-33.

53. Лебедева, О.В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения / О.В. Лебедева // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т.9, №2. – С. 30.

54. Лосева, О.И. Современные подходы к ведению беременных женщин с истико-цервикальной недостаточностью / О.И. Лосева, Т.И. Прохорович, С.Н. Гайдуков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 99-102.

55. Малолеткина, О.Л. Прогностическая значимость концентрации белков острой фазы воспаления в определении развития осложнений при индукции родов

динопростон гелем / О.Л. Малолеткина // Медицинские новости. – 2015. – № 4 (247). – С. 67-71.

56. Мамедалиева, Н.М. Перинатальные исходы ранних преждевременных родов с экстремально низкой массой тела новорожденных / Н.М. Мамедалиева, В.Д. Ким, Г.А. Ерджанова, Г.К. Абенова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 20-23.

57. Марат А. Структура и факторы риска преждевременных родов / А. Марат, Т. Укыбасова // Клиническая медицина Казахстана. – 2017. – № 3 (45). – С. 14-17.

58. Марковская, Т.В. Возможности современного акушерства при преждевременных родах / Т.В. Марковская, С.И. Михалевич, С.Л. Якутовская [и др.] // Медицинские новости. – 2015. – № 2 (245). – С. 11-16.

59. Машарипова, Х.Р. Особенности течения и исходы беременности у женщин с дефицитом массы тела / Х.Р. Машарипова // SCI-ARTICLE.RU: электронный журнал. – 2014. – № 16. – URL: <http://sci-article.ru/stat.php?i=1418582659> (14.12.2018).

60. Мельникова, Т.А. Анализ течения беременности у женщин, инфицированных *Ur. Urealyticum*, в зависимости от степени колонизации генитального тракта. / Т.А. Мельникова, М.М. Падруль, Э.С. Горовиц, Г.И. Работникова // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 2. – С. 26-30.

61. Миникаева, Л.Р. Перинатальные исходы при преждевременных родах / Л.Р. Миникаева, А.М. Магсумов, А.В. Гималтдинова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 55-56.

62. Наговицына, Е.Б. Результаты диагностики внутриутробных и перинатальных инфекций у недоношенных маловесных детей / Е.Б. Наговицына, М.А. Власова, Н.М. Ивахнишина [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 54. – С. 87-91.

63. Намжилова, Л.С. Новые возможности прогнозирования очень ранних преждевременных родов / Л.С. Намжилова, И.Б. Фаткуллина, С.В. Коротова, А.В. Ли-Ван-Хай // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 134, № 3. – С. 60-63.

64. Нефёдова, Н.А. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н.А. Нефёдова, О.А. Харлова, Н.В. Данилова [и др.] // Архив патологии. – 2016. – № 2. – С. 55-62.

65. Новикова, В.А. Оценка рисков кровотечения при преждевременных родах исходя из его причин / В.А. Новикова, Г.В. Каменских, А.С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №2. – С. 78-84.

66. Норалиева, М.Д. Состояние вагинального биоценоза у женщин с преждевременными родами / М.Д. Норалиева // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 52-53.

67. Носенко, Е.Н. Проблемные вопросы больших акушерских синдромов / Е.Н. Носенко, С.И. Жук, А.В. Рутинская // Журнал «Жіночий лікар». – 2017. – № 2 (70). – С. 28-35.

68. Оразмурадов, А.А. Перинатальный риск и исходы преждевременных родов / А.А. Оразмурадов, А.А. Лукаев, С.А. Князев [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № 5. – С. 10-15.

69. Островская, О.В. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при недоношенности / О.В. Островская, О.В. Кожарская, С.В. Супрун [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №70. – С. 68-73.

70. Падыганова, А.В. Влияние структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой и почечной систем и метаболических расстройств на перинатальные исходы у беременных с хронической артериальной гипертензией / А.В. Падыганова, Е.Н. Чичерина // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 40-46.

71. Пекарев, О.Г. Проблема XXI века: преждевременные роды / О.Г. Пекарев, Н.В. Оноприенко, П.Ю. Штуккина [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2013. – № 4. – С. 39.

72. Перепелица, С.А. Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое

исследование) / С.А. Перепелица, Е.Ф. Смердова // *Общая реаниматология*. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 4-14.

73. Плужникова, Т.А. Значение прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т.А. Плужникова, Е.К. Комаров // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т. 64, № 5. – С. 55-61.

74. Плужникова, Т.А. Определение рН, как метод предвидения преждевременных родов инфекционного генеза у женщин с невынашиванием беременности. / Т.А. Плужникова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т. 64, № 1. – С. 29-33.

75. Погорелова, Т.Н. Протеомные маркеры прогнозирования преждевременных родов / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2016. – № 2. – С. 18-22.

76. Попов, А.А. Внутриматочные синехии: век спустя / А.А. Попов, Т.Н. Мананникова, А.С. Алиева [и др.] // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2017. – №12. – С. 895-899.

77. Посисеева, Л.В. Сверххранние преждевременные роды: плодовые и плацентарные факторы / Л.В. Посисеева, Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2015. – №1. – С. 64-67.

78. Приказ Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». – М., 2011. – 2 с.

79. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: рук-во для врачей / под ред. А.П. Милованова, О.Ф. Серовой. – М.: Студия МДВ, 2011. – 216 с.

80. Пустотина, О.А. Прегравидарная подготовка / О.А. Пустотина // *Медицинский совет*. – 2017. – №13. – С. 64-70.

81. Пустотина, О.А. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / О.А. Пустотина, А.Э. Ахмедова // *Медицинский совет*. – 2016. – № 4. – С. 130-136.

82. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия. V 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. – 872 с.

83. Радзинский, В.Е. Биоценоз влагалища при сверхранных преждевременных родах / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов, В.Ф. Аракелян // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С. 90-94.

84. Радзинский, В.Е. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема. / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, А.С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – Прил. 3 (21). – С. 55-64.

85. Радынова, С.Б. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением / С.Б. Радынова, Е.А. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28042> (12.01.2019).

86. Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей / под ред. С.В. Яковлева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2015. – 1040 с.

87. Рачкова, О.В. Патоморфология эндометрия и плаценты при невынашивании беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Рачкова. – Саратов, 2012. – 21 с.

88. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 305 с.

89. Роговская, С.И. Практическая кольпоскопия / Роговская С.И. - 4-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.

90. Савельева, Г.М. Поиск путей профилактики преждевременных родов / Г.М. Савельева, Е.Ю. Бугеренко, Р.И. Шилина [и др.] // Вестник РГМУ. – 2013. – №4. – С. 18-23.

91. Савельева, Г.М. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 4-8.

92. Савицкий, А.Г. Родовая схватка человека: клинко-биомеханические аспекты / А.Г. Савицкий, Г.А. Савицкий. – СПб: Элби-СПб, 2011. – 240 с.

93. Саиджалилова, Д.Д. Некоторые аспекты развития преждевременных родов / Д.Д. Саиджалилова, Х.А.-К. Эрматова // Биология и интегративная медицина. – 2016. – № 5. – С. 69-73.

94. Сарапульцев, П.А. Роль с-реактивного белка в острофазовом ответе при инфаркте миокарда / П.А. Сарапульцев, А.П. Сарапульцев // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12. № 4. – С. 18-24.

95. Семенов, Ю.А. Факторы риска преждевременных родов / Ю.А. Семенов, В.С. Чулков, М.Г. Москвичёва, В.В. Сахарова // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 29-33.

96. Серебренникова, Е.С. Сравнительная характеристика факторов риска детей, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела / Е.С. Серебренникова, Д.П. Безбородов, Л.Г. Баженова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 1. – С. 43-47.

97. Серов, В.Н. Клинический протокол «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц» / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – №3. – С. 11-17.

98. Серова, О.Ф. Новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов / О.Ф. Серова, И.В. Чернигова, Е.В. Данилова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – №3. – С. 22-26.

99. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2005. – 285 с.

100. Симанов, И.В. Сроки появления основных клинических симптомов преэклампсии на современном этапе / И.В. Симанов // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2017. – Т. 3, №3 (13). – С. 51-56.

101. Скрипниченко, Ю.П. Статистика преждевременных родов / Ю.П. Скрипниченко, И.И. Баранов, З.З. Токова // Проблемы репродукции. – 2014. – №4. – С. 11-14.

102. Соснина, А.К. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами

вспомогательных репродуктивных технологий / А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Ю.С. Крылова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 3. – С. 43-51.

103. Стяжкина, С.Н. Перестройка иммунной системы во время беременности / С.Н. Стяжкина, М.Л. Черненкова, Т.А. Повышева, Е.А. Тулынина // Наука, техника и образование. – 2015. – № 4 (10). – С. 185-187.

104. Тетелютина, Ф.К. Особенности родовой деятельности у женщин с хроническим пиелонефритом / Ф.К. Тетелютина, М.Л. Черненкова // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 67-71.

105. Ушакова, С.В. Современные методики коррекции истмико-цервикальной недостаточности / С.В. Ушакова, Н.В. Зароченцева, А.А. Попов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №5. – С. 117-123.

106. Федеральная служба государственной статистики. Ростовский областной комитет государственной статистики. Численность и размещение населения Ростовской области. Итоги Всероссийской переписи населения 2002 года. – Ростов н/Д, 2004. – 83 с.

107. Федорова, М.В. Иммуногистохимические различия плацент при пролонгированной и истинно переношенной беременности / М.В. Федорова, Т.Л. Смирнова // Вестник ЧГУ. – 2013. – №3. – С. 560-563.

108. Ходжаева, З.С. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции / З.С. Ходжаева, О.И. Федотовская, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 28-32.

109. Черняева, В.И. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности / В.И. Черняева, И.О. Неудахина, Т.А. Заречнева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 70-75.

110. Чехонацкая, М.Л. Ультразвуковая диагностика преждевременных родов (обзор). / М.Л. Чехонацкая, Л.К. Василевич, Н.О. Петросян, Е.А. Колесникова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, №1. – С. 74-79.

111. Чухловина, М.Л. Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности / М.Л. Чухловина, С.Е. Медведев // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 508-514.

112. Щербаков, В.И. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6, сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии / В.И. Щербаков, И.М. Поздняков, А.В. Ширинская, М.В. Волков // Акушерство и гинекология. – 2017. – №3. – С. 50-54.

113. Щербатюк, Е.С. Особенности состояния здоровья и проблемы реабилитации детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела (обзор) / Е.С. Щербатюк, С.А. Хмилевская, Н.И. Зрячкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 245-251.

114. Яковлева, О.В. Сравнительная эффективность предикторов преждевременных родов / О.В. Яковлева, Т.Н. Глухова // Лечащий врач. – 2019. – №3. – С. 52-55.

115. Яннаева, Н.Е. Значение эхографии в прогнозировании развития в родах дистонии шейки матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Е. Яннаева. – М., 2010. – 24 с.

116. Abdel-Hamid, A.A. Pattern of adhesive molecules expression in placenta of non-complicated ART pregnancies / A.A. Abdel-Hamid, A.E. Firgany, Y. Mesbah, M.F. Soliman // Placenta. – 2016. – Vol. 48. – P. 126-132.

117. Adams, M. Association between perinatal interventional activity and 2-year outcome of Swiss extremely preterm born infants: a population-based cohort study. / M. Adams, T.M. Berger, C. Borradori-Tolsa [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, N 3. – P.e024560.

118. Agarwal, S. Fetal adrenal gland biometry and cervical elastography as predictors of preterm birth: a comparative study / S. Agarwal, A. Agarwal, P. Joon [et al.] // Ultrasound. – 2018. – Vol. 26, N 1. – P. 54-62.

119. Alfirevic, Z. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons / Z. Alfirevic, S.J. Milan, S. Livio // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – N 9. – CD000078.

120. Ansar, W. C-reactive protein and the biology of disease / W. Ansar, S. Ghosh // *Immunol Res.* – 2013. – Vol. 56, N 1. – P. 131-142.

121. Arnold C.C. Proactive care at the edge of viability: making the gray zone less gray? / C.C. Arnold, E.C. Eichenwald // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 135, N 5. – P.e1288-9.

122. Australian Government Department of Health. Pregnancy Care Guidelines. 23 Risk of preterm birth // Australian Government Department of Health: site. – Commonwealth of Australia, 2018. URL: <https://beta.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-d-clinical-assessments/risk-of-preterm-birth> (23.12.2018).

123. Baer, R.J. High risk of spontaneous preterm birth among infants with gastroschisis. / R.J. Baer, C.D. Chambers, K.K. Ryckman [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2019. – Vol. 179, N 1. – P. 37-42.

124. Baer, R.J. Previous Adverse Outcome of Term Pregnancy and Risk of Preterm Birth in Subsequent Pregnancy / R.J. Baer, V. Berghella, L.J. Muglia [et al.] // *Matern. Child Health J.* – 2019. – Vol. 23, N 4. – P. 443-450.

125. Belizán, J.M. Preterm birth, an unresolved issue / J.M. Belizán, J. Hofmeyr, P. Buekens, N. Salaria // *Reprod. Health.* – 2013. – Vol. 10, N 1. – P. 58.

126. Benoist, G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor) / G. Benoist // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2016. – Vol. 45, N 10. – P. 1346-1363.

127. Berry, M.J. Outcomes of infants born at 23 and 24 weeks' gestation with gut perforation / M.J. Berry, L.J. Port, C. Gately, M.D. Stringer // *J Pediatr Surg.* – 2019. – Apr 17. – P. pii: S0022-3468(19)30293-3. [Epub ahead of print].

128. Blencowe, H. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod. Health.* – 2013. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. S2.

129. Boland, R.A. Outcomes of infants born at 22-27 weeks' gestation in Victoria according to outborn/inborn birth status / R.A. Boland, P.G. Davis, J.A. Dawson, L.M. Doyle // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2017. – Vol.102, N 2. – P. F153-F161.

130. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth* / Eds C.P. Howson, M.V. Kinney, J.E. Lawn; World Health Organization. – Geneva, 2012. – URL: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf (24.11.208)

131. Bruijn, M.M. Comparison of the Actim Partus test and the fetal fibronectin test in the prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic women undergoing cervical length measurement / M.M. Bruijn, J.Y. Vis, F.F. Wilms [et al.] // *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – Vol. 206. – P. 220-224.

132. Çekmez, Y. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth / Y. Çekmez, G. Kiran, E.T. Haberal [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 246.

133. Chien, H.C. Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their extra-uterine growth retardation / H.C. Chien, C.H. Chen, T.M. Wang [et al.] // *Pediatr Neonatol.* – 2018. – Vol. 59, N 2. – P. 168-175.

134. Cnattingius, S. Maternal obesity and risk of preterm delivery / S. Cnattingius, E. Villamor, S. Johansson [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, N 22. – P. 2362-2370.

135. Cobo, T. Noninvasive Sampling of the Intrauterine Environment in Women with Preterm Labor and Intact Membranes / T. Cobo, M. Kacerovsky, B. Jacobsson // *Fetal Diagn Ther.* – 2018. – Vol. 43, N 4. – P. 241-249.

136. Daalderop, L.A. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews / L.A. Daalderop, B.V. Wieland, K. Tomsin [et al.] // *JDR Clin Trans Res.* – 2018. – Vol. 3, N 1. – P. 10-27.

137. Delnord, M. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? / M. Delnord, B. Blondel, J. Zeitlin // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 27, N 2. – P. 133-142.

138. Deng, W. Endothelial Cells in the Decidual Bed Are Potential Therapeutic Targets for Preterm Birth Prevention / W. Deng, J. Yuan, J. Cha [et al.] // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 27, N 6. – P. 1755-1768.e4.

139. Desplanches, T. Cost-effectiveness of diagnostic tests for threatened preterm labor in singleton pregnancy in France / T. Desplanches, C. Lejeune, J. Cottenet [et al.] // *Cost Eff Resour Alloc.* – 2018. – Vol. 16. – P. 21.

140. Di Fabrizio, L. New methods for preterm birth prediction: the PAMG-1 test / L. Di Fabrizio, I. Giardina, I. Cetin [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2018. – Vol. 70, N 5. – P. 635–640.

141. Dubois, J. The dynamics of cortical folding waves and prematurity-related deviations revealed by spatial and spectral analysis of gyrification / J. Dubois, J. Lefèvre, H. Angleys [et al.] // *Neuroimage.* – 2019. – Vol. 185. – P. 934-946.

142. Ducey, J. Vasculitis as part of the fetal response to acute chorioamnionitis likely plays a role in the development of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation in premature neonates / J. Ducey, A. Owen, R. Coombs, M. Cohen // *Eur J Pediatr Surg.* – 2015. – Vol. 25, N 3. – P. 284-291.

143. Ernst, G.D. C-reactive protein levels in early pregnancy, fetal growth patterns, and the risk for neonatal complications: the Generation R Study / G.D. Ernst, L.L. de Jonge, A. Hofman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, N 2. – P. 132.e1-12.

144. Fan, J. Associations of Rhesus and non-Rhesus maternal red blood cell alloimmunization with stillbirth and preterm birth / J. Fan, B.K. Lee, A.T. Wikman [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 43, N 4. – P. 1123-1131.

145. Farr, A. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome / A. Farr, H. Kiss, I. Holzer [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2015. – Vol. 94, N 9. – P. 989-996.

146. Farr, A. Routine Use of an Antenatal Infection Screen-and-Treat Program to Prevent Preterm Birth: Long-Term Experience at a Tertiary Referral Center / A. Farr, H. Kiss, M. Hagmann [et al.] // *Birth.* – 2015. – Vol. 42, N 2. – P. 173-180.

147. Ferguson, K.K. Environmental chemicals and preterm birth: Biological mechanisms and the state of the science / K.K. Ferguson, H.B. Chin // *Curr Epidemiol Rep.* – 2017. – Vol. 4, N 1. – P. 56-71.

148. Ferrero, D.M. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births / D.M. Ferrero, J. Larson, B. Jacobsson [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 9. – P. e0162506.

149. Fischer, L.A. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link / L.A. Fischer, E. Demerath, P. Bittner-Eddy [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Apr 30. – P. pii: S0002-9378(19)30614-3 [Epub ahead of print].

150. Flores-Pliego, A. Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) Is an Endogenous Activator of the MMP-9 Secreted by Placental Leukocytes: Implication in Human Labor / A. Flores-Pliego, A. Espejel-Nuñez, M. Castillo-Castrejon [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 12. – P. e0145366.

151. Frey, H.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth / H.A. Frey, M.A. Klebanoff // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 21, N 2. – P. 68-73.

152. Fritz, T. Outcome of extremely preterm infants after iatrogenic or spontaneous birth / T. Fritz, K. Källén, K. Maršál, B. Jacobsson // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol. 97, N 11. – P. 1388-1395.

153. Fruscalzo, A. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations / A. Fruscalzo, E. Mazza, H. Feltovich [et al.] // *J. Med. Ultrason.* – 2016. – Vol. 43, N 4. – P. 493–504.

154. Goldstein, R.F. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis / R.F. Goldstein, S.K. Abell, S. Rana-sinha [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, N 21. – P. 2207–2225.

155. Grgic, G. C-reactive protein as a biochemical marker of idiopathic preterm delivery / G. Grgic, F. Skokic, G. Bogdanovic // *Med. Arh.* – 2010. – Vol. 64, N 3. – P. 132-134.

156. Hecht, J.L. Revisiting decidual vasculopathy / J.L. Hecht, Z.K. Zsengeller, M. Spiel [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol. 42. – P. 37-43.

157. Helmo, F.R. Intrauterine infection, immune system and premature birth / F.R. Helmo, E.A.R. Alves, R.A.A. Moreira [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, N 9. – P. 1227-1233.

158. Hernandez-Andrade, E. A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18–24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery / E. Hernandez-Andrade, E. Maymon, S. Luewan [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol. 46, N 5. – P. 489-501.

159. Hesselman, S. Maternal complications in settings where two-thirds of extremely preterm births are delivered by cesarean section / S. Hesselman, M. Jonsson, E.B. Råssjö [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 45, N 1. – P. 121-127.

160. Hirsch, L. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? / L. Hirsch, Y. Yogev, N. Domniz [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, N 5. – P. 532.

161. Hoffman, M.K. Ultrasound measurement of the fetal adrenal gland as a predictor of spontaneous preterm birth / M.K. Hoffman, O.M. Turan, C.B. Parker [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 127, N 4. – P. 726-734.

162. Ion, R. Smoking and Preterm Birth / R. Ion, A.L. Bernal // *Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 22, N 8. – P. 918-926.

163. Jacob, J. Cost effects of preterm birth: a comparison of health care costs associated with early preterm, late preterm, and full-term birth in the first 3 years after birth / J. Jacob, M. Lehne, A. Mischker [et al.] // *Eur. J. Health. Econ.* – 2017. – Vol. 18, N 8. – P. 1041-1046.

164. Jelliffe-Pawlowski, L.L. Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth / L.L. Jelliffe-Pawlowski, R.J. Baer, Y.J. Blumenfeld [et al.] // *BJOG*. – 2015. – Vol. 122, N 11. – P. 1484-1493.

165. Jiang, M. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth / M. Jiang, M.M. Mishu, D. Lu, X. Yin // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57, N 6. – P. 814-818.

166. Junaid, T.O. Fetoplacental vascular alterations associated with fetal growth restriction / T.O. Junaid, P. Brownbill, N. Chalmers [et al.] // *Placenta*. – 2014. – Vol. 35, N 10. – P. 808-815.

167. Källén, K. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS) / K. Källén, F. Serenius, M. Westgren, K. Maršál // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2015. – Vol. 94, N 11. – P. 1203-1214.

168. Kamath, M.S. High-risk of preterm birth and low birth weight after oocyte donation IVF: analysis of 133,785 live births / M.S. Kamath, B. Antonisamy, M. Mascarenhas, S.K. Sunkara // *Reprod. Biomed. Online*. – 2017. – Vol. 35, N 3. – P. 318-324.

169. Karamisheva, V. Identification of preterm labor: the role of fetal fibronectin in parents with symptoms / V. Karamisheva, S. Ivanov, A. Nikolov [et al.] // *Akush Ginekol (Sofia)*. – 2014. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 15-19.

170. Khander, A. The association between obstetrical history and preterm birth in women with uterine anomalies / A. Khander, E. Stern, R.S. Gerber, N.S. Fox // *J. Matern Fetal Neonatal Med*. – 2018. – Vol. 31, N 19. – P. 2550-2554.

171. Kim J.I. Multiple factors in the second trimester of pregnancy on preterm labor symptoms and preterm birth / J.I. Kim, M.O. Cho, G.Y. Choi // *J. Korean. Acad. Nurs*. – 2017. – Vol. 47, N 3. – P. 357-366.

172. Kook, S.Y. Vitamin D-binding protein in cervicovaginal fluid as a non-invasive predictor of intra-amniotic infection and impending preterm delivery in women with preterm labor or preterm premature rupture of membranes / S.Y. Kook, K.H. Park, J.A. Jang [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, N 6. – 0198842.

173. Kosinska-Kaczynska, K. Rapid cervical pHIGFBP-1 test in asymptomatic twin pregnancies is inefficient in predicting preterm delivery prior to 34 gestational weeks / K. Kosinska-Kaczynska, I. Szymusik, D. Bomba-Opon [et al.] // *Ginekol Pol*. – 2018. – Vol. 89, N 6. – P. 321-325.

174. Koullali, B. Risk assessment and management to prevent preterm birth / B. Koullali, M.A. Oudijk, T.A. Nijman [et al.] // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2016. – Vol. 21, N 2. – P. 80-88.

175. Kozuki, H. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis / H. Kozuki, A.C. Lee, M.F. Silveira [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – Vol. 13, Suppl. 3. P. S2.

176. Lemos, A.P. Delivery prediction in pregnant women with spontaneous preterm birth using fetal adrenal gland biometry / A.P. Lemos, F.E. Feitosa, E. Araujo [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 23. – P. 3756-3761.

177. Lilliecreutz, C. Effect of maternal stress during pregnancy on the risk for preterm birth / C. Lilliecreutz, J. Larén, G. Sydsjö, A. Josefsson // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2016. – Vol. 16. – P. 5.

178. Linehan, L.A. Subsequent pregnancy outcomes following second trimester miscarriage-A prospective cohort study / L.A. Linehan, A.G. Morris, S. Meaney, K. O'Donoghue // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2019. – Vol. 237. – P. 198-203.

179. Liu, H. The defect of both angiogenesis and lymphangiogenesis is involved in preeclampsia / H. Liu, Y. Li, J. Zhang [et al.] // *Placenta*. – 2015. – Vol. 36, N 3. – P. 279-286.

180. Liu, L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, N 10063. – P. 3027-3035.

181. Liu, Y. Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis / Y. Liu, Y. Liu, R. Zhang [et al.] // *Ann Med*. – 2017. – Vol. 49, N 1. – P. 1-10.

182. Magnus, M.C. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study / M.C. Magnus, A.J. Wilcox, N.H. Morken [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 364. – P. 1869.

183. Malícková, K. Diagnostic and prognostic value of presepsin in preterm deliveries / K. Malícková, M. Koucký, A. Parížek [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28, N 9. – P. 1032-1037.

184. Masho, S.W. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? / S.W. Masho, D.L. Bishop, M. Munn // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2013. – Vol. 13. – P. 120.

185. Mastrolia, S.A. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study / S.A. Mastrolia, Y. Baumfeld, R. Hershkovitz [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, N 22. – P. 2705-2710.

186. McIntosh, J. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention / J. McIntosh, H. Feltovich, V. Berghella [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, N 3. – P. B2-7.

187. Melamed, N. Is measurement of cervical length an accurate predictive tool in women with a history of preterm delivery who present with threatened preterm labor? / N. Melamed, L. Hirsch, I. Meizner [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 44, N 6. – P. 661-668.

188. Melamed, N. Predictive value of cervical length in women with twin pregnancy presenting with threatened preterm labor / N. Melamed, L. Hirsch, R. Gabbay-Benziv [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46, N 1. – P. 73-81.

189. Melchor, J. C. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study / J.C. Melchor, H. Navas, M. Marcos [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, N 5. – P. 644-649.

190. Melchor, J.C. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis / J.C. Melchor, A. Khalil, D. Wing [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 52, N 4. – P. 442-451.

191. Mešić Đogić, L. IGFBP-1 marker of cervical ripening and predictor of preterm birth / L. Mešić Đogić, D. Mičić, F. Omeragić [et al.] // *Med. Glas (Zenica).* – 2016. – Vol. 13, N 2. – P. 118-124.

192. Minnaard, M.C. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data / M.C. Minnaard, J.A.H. de Groot, R.M. Hopstaken [et al.] // *CMAJ.* – 2017. – Vol. 189, N 2. – P. E56-E63.

193. Morris, R.K. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / R.K. Morris, A. Bilagi, P. Devani, M.D. Kilby // *Prenat. Diagn.* – 2017. – Vol. 37, N 3. – P. 253-265.

194. Murray, S.R. Geographical differences in preterm delivery rates in Sweden: A population-based cohort study / S.R. Murray, J. Juodakis, J. Bacelis [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2019. – Vol. 98, N 1. – P. 106-116.

195. Neggers, Y.H. The relationship between preterm birth and underweight in Asian women / Y.H. Neggers // *Reproductive Toxicology.* – 2015. – Vol. 56. – P. 170-174.

196. Nikolova, T. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length / T. Nikolova, J. Uotila, N. Nikolova [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219, N 6. – P. 610. e1–610. e9.

197. Oh, K.J. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency / K.J. Oh, R. Romero, J.Y. Park [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 27. – pii: S0002-9378(19)30495-8. [Epub ahead of print]

198. O'Hara, S. A comparison of ultrasonic measurement techniques for the maternal cervix in the second trimester / S. O'Hara, M. Zelesco, Z. Sun // *Australas J. Ultrasound Med.* – 2015. – Vol. 18, N 3. – P. 118-123.

199. Oliveira, C.F. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial / C.F. Oliveira, F.A. Botoni, C.R. Oliveira [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, N 10. – P. 2336-2343.

200. Oskovi Kaplan, Z.A. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview / Z.A. Oskovi Kaplan, A.S. Ozgu-Erdinc // *J. Pregnancy.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 8367571.

201. Pääkkönen, M. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and alkaline phosphatase in diagnosing bacteraemia in bone and joint

infections / M. Pääkkönen, M.J. Kallio, P.E. Kallio, H. Peltola // *J. Paediatr. Child Health.* – 2013. – Vol. 49, N 3. – P. E189-92.

202. Palacio, M. Uterine cervical length measurement to reduce length of stay in patients admitted for threatened preterm labor: a randomized trial / M. Palacio, J. Caradoux, M. Sánchez [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2018. – Vol. 43, N 3. – P. 184-190.

203. Park, H. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study / H. Park, K.H. Park, Y.M. Kim [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 146.

204. Petel, D. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis / D. Petel, N. Winters, G.C. Gore [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, N 12. – P. e022133.

205. Petricevic, L. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery / L. Petricevic, K.J. Domig, F.J. Nierscher [et al.] // *Sci Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 5136.

206. Pummara, P. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study / P. Pummara, T. Tongsong, C. Wanapirak [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 55, N 1. – P. 72-75.

207. Radochova, V. Periodontal disease and intra-amniotic complications in women with preterm prelabor rupture of membranes / V. Radochova, I. Kacerovska Musilova, M. Stepan [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, N 21. – P. 2852-2861.

208. Rahman, M.M. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis / M.M. Rahman, S.K. Abe, M. Kanda [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 103, N 2. – P. 495-504.

209. Rahman, M.M. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis /

M.M. Rahman, S.K. Abe, M. Kanda [et al.] // *Obes. Rev.* – 2015. – Vol. 16, N 9. – P. 758-770.

210. Rahmati, S. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis / S. Rahmati, Milad Azami, N. Parizad, K. Sayehmiri // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 6. – P. 1-151.

211. Ravi, M. Evaluation of the quantitative fetal fibronectin test and PAMG-1 test for the prediction of spontaneous preterm birth in patients with signs and symptoms suggestive of preterm labor / M. Ravi, M. Beljorie, K. Masry // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2018. – May 28. – P. 1-6. [Epub ahead of print].

212. Riley, K.L. Body Mass Index Change between Pregnancies and Risk of Spontaneous Preterm Birth / K.L. Riley, S.L. Carmichael, J.A. Mayo [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, N 10. – P. 1017-1022.

213. Roberts, J.M. Pathophysiology of ischemic placental disease / J.M. Roberts // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 139-145.

214. Rodríguez-Trujillo, A. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / A. Rodríguez-Trujillo, T. Cobo, I. Vives [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2016. – Vol. 95, 8):926-33. doi: 10.1111/aogs.12905. Epub 2016 Apr 26.

215. Romero, R. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques / R. Romero, J. Miranda, J.P. Kusanovic [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2015. – Vol. 43, N 1. – P. 19-36.

216. Romero, R. Clinical chorioamnionitis at term VI: acute chorioamnionitis and funisitis according to the presence or absence of microorganisms and inflammation in the amniotic cavity / R. Romero, P. Chaemsathong, N. Docheva [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2016. – Vol. 44, N 1. – P. 33-51.

217. Romero, R. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsathong [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol. 72, N 5. – P. 458-474.

218. Romero, R. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaihong [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, N 12. – P. 1394-1409.

219. Romero, R. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaihong [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, N 11. – P. 1343-1359.

220. Romero, R. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term / R. Romero, S.S. Hassan, P. Gajer [et al.] // Microbiome. – 2014. – Vol. 2. – P. 18.

221. Salas, A.A. Histological characteristics of the fetal inflammatory response associated with neurodevelopmental impairment and death in extremely preterm infants / A.A. Salas, O.M. Faye-Petersen, B. Sims [et al.] // J. Pediatr. – 2013. – Vol. 163, N 3. – P. 652-657.e1-2.

222. Santipap, M. Combination of three-dimensional ultrasound measurement of foetal adrenal gland enlargement and placental alpha microglobulin-1 for the prediction of the timing of delivery within seven days in women with threatened preterm labour and preterm labour / M. Santipap, V. Phupong // J. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol. 38, N 8. – P. 1054-1059.

223. Schummers, L. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age / L. Schummers, J.A. Hutcheon, S. Hernandez-Diaz [et al.] // JAMA Intern Med. – 2018. – Vol. 178, N 12. – P. 1661-1670.

224. Seidmann, L. Immaturity for gestational age of microvasculature and placental barrier in term placentas with high weight / L. Seidmann, Y. Kamyshanskiy, S.Z. Martin [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. – 2017. – Vol. 215. – P. 134-140.

225. Sethumadhavan, S.P. Cervical length measurement by transvaginal sonography in predicting preterm labour in low risk women / Sandeep Sethumadhavan P., Raju Agarwal, Jayamol M. Anilkumar, Anup Ramchandran Pillai // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 6, N 12. – P. 5563-5567.

226. Sharashova, E.E. Early pregnancy body mass index and spontaneous preterm birth in Northwest Russia: a registry-based study / E.E. Sharashova, E.E. Anda, A.M. Grjibovski // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2014. – Vol. 14. – P. 303.

227. Shaw Gary, M. Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Risk of Spontaneous Preterm Birth / M. Shaw Gary, H. Wise Paul, Mayo Jonathan [et al.] // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 302-311.

228. Shin, D. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants / D. Shin, W.O. Song // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28, N 14. – P. 1679-1686.

229. Šimják, P. Proactive approach at the limits of viability improves the short-term outcome of neonates born after 23 weeks' gestation / P. Šimják, J. Smíšek, M. Koucký [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol. 46, N 1. – P. 103-111.

230. Smith, C.J. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth. / Smith C.J., Baer R.J., Oltman S.P. [et al.] // *PLoS One*. 2018 Dec 21;13(12):e0209579.

231. Son, M. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin / M. Son, E.S. Miller // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, N 8. – P. 445-451.

232. Sundrani, D. Investigating the expression of MMPs and TIMPs in preterm placenta and role of CpG methylation in regulating MMP-9 expression / D. Sundrani, A. Narang, S. Mehendale [et al.] // *IUBMB Life*. – 2017. – Vol. 69, N 12. – P. 985-993.

233. Swiatkowska-Freund, M. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives / M. Swiatkowska-Freund, K. Preis // *Int. J. Womens Health*. – 2017. – Vol. 21, N 9. – P. 245-254.

234. Thompson, K. Outcome of outborn infants at the borderline of viability in Western Australia: A retrospective cohort study / K. Thompson, J. Gardiner, S. Resnick // *J Paediatr Child Health*. – 2016. – Vol. 52, N 7. – P. 728-733.

235. Torchin, H. Epidemiology and risk factors of preterm birth / H. Torchin, P. Y. Ancel // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)*. – 2016. – Vol. 45, N 10. – P. 1213-1230.

236. Troncoso, F. Gestational diabetes mellitus is associated with increased pro-migratory activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 and reduced expression of vascular endothelial growth factor receptor 1 / F. Troncoso, J. Acurio, K. Herlitz [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 8. – P. e0182509.

237. Tsikouras, P. Comparative Evaluation of Arabin Pessary and Cervical Cerclage for the Prevention of Preterm Labor in Asymptomatic Women with High Risk Factors / P. Tsikouras, G. Anastasopoulos, V. Maroulis [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2018. – Vol. 15(4). – P. pii: E791.

238. Varley-Campbell, J. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation / J. Varley-Campbell, R. Mújica-Mota, H. Coelho [et al.] // Health Technol Assess. – 2019. – Vol. 23, N 13. – P. 1-226.

239. Vaz, S.A. Diagnosis and Management of Congenital Uterine Anomalies in Pregnancy / S.A. Vaz, S.K. Dotters-Katz, J.A. Kuller // Obstet. Gynecol. Surv. – 2017. – Vol. 72, N 3. – P. 194-201.

240. Victora, J.D. Collaborators: Pelotas Cohorts Study Group. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years / J.D. Victora, M.F.D. Silveira, C.T. Tonial [et al.] // J. Pediatr. (Rio J). – 2018. – Dec 12. – P. pii: S0021-7557(18)30631-4 [Epub ahead of print].

241. Vinturache, A.E. Maternal microbiome - A pathway to preterm birth / A.E. Vinturache, C. Gyamfi-Bannerman, J. Hwang [et al.] // Semin Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 21, N 2. – P. 94-99.

242. Vitti, F.P. Association between Caffeine Consumption in Pregnancy and Low Birth Weight and Preterm Birth in the birth Cohort of Ribeirão Preto / F.P. Vitti, C. Grandi, R.C. Cavalli [et al.] // Rev. Bras. Ginecol Obstet. – 2018. – Vol. 40, N 12. – P. 749-756.

243. Wang, L.F. Relationship between pre-pregnancy body mass index and preterm birth / L.F. Wang, H. Zhou, Y. Zhang, Y. Wang // Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2016. – Vol. 48, N 3. – P. 414-417.

244. Yallapragada, S.G. Placental Villous Vascularity Is Decreased in Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension /

S.G. Yallapragada, K.K. Mestan, H. Palac [et al.] // *Pediatr Dev Pathol.* – 2016. – Vol. 19, N 2. – P. 101-107.

245. Yamaguchi, A. Risk of preterm birth, low birthweight and small-for-gestational-age infants in pregnancies with adenomyosis: A cohort study of the Japan Environment and Children's Study / A. Yamaguchi, H. Kyojuka, K. Fujimori [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2019. – Vol. 98, N 3. – P. 359-364

246. Yang, J. Recurrence of Preterm Birth and Early Term Birth / J. Yang, R.J. Baer, V. Berghella [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128, N 2. – P. 364-372.

247. Yue, H. Gestational exposure to PM(2.5) impairs vascularization of the placenta / H. Yue, X. Ji, Y. Zhang [et al.] // *Sci Total Environ.* – 2019. – Vol. 665. – P. 153-161.

248. Zeitlin, J. Characteristics of Childbearing Women, Obstetrical Interventions and Preterm Delivery: A Comparison of the US and France / J. Zeitlin, B. Blondel, C.V. Ananth // *Matern Child Health J.* – 2015. – Vol. 19, N 5. – P. 1107-1114.

249. Zhang, G. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth / G. Zhang, B. Feenstra, J. Bacelis [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, N 12. – P. 1156-1167.

250. Zhang, Y. Maternal haemoglobin concentration and risk of preterm birth in a Chinese population / Y. Zhang, Z. Li, H. Li [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38, N 1. – P. 32-37.

251. Zhou, Y. Association of Maternal Obesity in Early Pregnancy with Adverse Pregnancy Outcomes: A Chinese Prospective Cohort Analysis / Y. Zhou, H. Li, Y. Zhang [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2019. - May 8. [Epub ahead of print].